ÖSTERREICHISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE
UND
VEREIN ÖSTERREICHISCHER CHEMIKER

MONATSHEFTE FÜR CHEMIE

UND VERWANDTE TEILE ANDERER WISSENSCHAFTEN

HERAUSGEGEBEN VON
L. EBERT G. F. HÜTTIG F. WESSELY

SCHRIFTLEITUNG
F. GALINOVSKY

87. BAND, 1. HEFT
MIT 44 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 15. FEBRUAR 1956)

WIEN
SPRINGER-VERLAG
1956

Mh. Chem.

UNIVERSITY OF HAWAII
LIBRARY

Monatshefte für Chemie

1. Die Monatshefte für Chemie werden ab Band 85 (1954) gemeinsam von der Math.-Naturw. Klasse der Österr. Akademie der Wissenschaften und dem Verein Österr. Chemiker herausgegeben. Vom gleichen Zeitpunkt an wird die Ausgabe der Abt. II b der Sitz.-Ber. d. Math.-Naturw. Kl. d. Öst. Akad. d. Wiss. eingestellt, so daß die bisherige Doppelzitierung entfällt.

2. Mitglieder des Vereins Österr. Chemiker haben das Recht zu verbilligtem Bezug der Mh. Chem. Näheres ist beim Sekretariat des VÖCH, Wien I, Eschenbachgasse 9, zu erfragen.

3. Die Zeitschrift erscheint in einzelnen Heften, am 15. II., 15. IV., 15. VI., 15. VIII., 15. X. und 15. XII.; die während eines Jahres erschienenen Hefte bilden einen Band. Der Preis eines Heftes richtet sich nach Umfang und Herstellungskosten.

4. Als Beiträge kommen nur Originalarbeiten bis zu höchstens 20 Druckseiten in Betracht. Jeder Arbeit soll eine kurze Inhaltsangabe (bis zu 15 Zeilen) vorangestellt sein. Das Institut, aus dem die Arbeit stammt, oder die Adresse des Verfassers muß genannt sein. Polemische Arbeiten werden nur aufgenommen, insoweit sie tatsächliche Richtigstellungen enthalten.

5. Der Text soll so kurz als nur möglich gefaßt sein; Abbildungen, Tabellen sind auf das Äußerste zu beschränken, chemische und mathematische Formeln sind möglichst raum- und zeilensparend zu gestalten. Den Titel bitten wir von vorneherein in der in den Mh. üblichen Form zu schreiben. Zitate nach dem Muster: Mh. Chem. **80**, 233 (1949). Zweckmäßige Verwendung von Kleindruck, besonders für experimentelle Teile, und gute Textierung von Abbildungen und Tabellen helfen Raum sparen.

6. Alle Manuskripte sind an den Schriftleiter Prof. Dr. *F. Galinovsky*, Wien IX, Währinger Straße 38 (A 11-5-14 und A 11-5-15) zu senden, der den Tag des Posteinganges bestätigt; dagegen sind alle geschäftlichen Mitteilungen an den Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5, Tel. U 26-5-60 Serie, Telegrammadresse: Springerbuch Wien, zu richten.

Die Herausgeber prüfen die Manuskripte und entscheiden über die Aufnahme. Die Drucklegung erfolgt in der Reihenfolge des Einlaufs, insoweit die Korrekturen pünktlich erledigt werden (s. Ziff. 9).

7. Kurze Mitteilungen (bis zu 4 Druckseiten), die als solche zu bezeichnen sind, werden, sofern ihr Inhalt ein besonders rasches Erscheinen rechtfertigt, außerhalb der normalen Reihenfolge in das jeweils nächste Heft aufgenommen. Für Prüfung und Aufnahme gilt sonst Ziff. 6.

8. Grundsätzlich werden nur Arbeiten aufgenommen, die nirgends vorher, weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind; der Autor verpflichtet sich, eine in den Mh. Chem. gedruckte Arbeit auch nachträglich nicht anderswo zu veröffentlichen. Mit der Annahme des Manuskriptes geht das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag über. Es ist ferner nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme u. ä. von Heften der Zeitschrift, einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus, z. B. Abbildungen oder Tabellen, herzustellen.

9. Die Verfasser erhalten die Umzeichnungen der Abbildungen und eine Fahnenkorrektur. Die Umzeichnungen sind beschleunigt zu korrigieren; die Fahnenkorrektur ist mit den eingeklebten Ätzabzügen der Abbildungen und dem Manuskript an den Verlag zurückzusenden. Unpünktlichkeit einzelner Autoren in der Erledigung von Korrekturen darf die regelmäßige Ausgabe der Hefte nicht stören: verspätet einlaufende Korrekturen können daher die Einreihung der Arbeit in das nächste Heft zur Folge haben. Korrekturen, die von nachträglichen Änderungen des Manuskripttextes herrühren und 10% der Satzkosten überschreiten, werden dem Autor in Rechnung gestellt. Revisionen werden grundsätzlich nicht geliefert.

10. Die Verfasser erhalten 75 Sonderdrucke unentgeltlich. Bis zur Gesamtzahl von 125 werden Sonderdrucke nur dann geliefert, wenn sie beim Verlag bei der Rücksendung der Fahnen bestellt wurden; die Kosten hiefür sind dort im eigenen Interesse vorher zu erfragen.

11. Zur raschen Veröffentlichung ihrer Arbeiten können die Autoren durch möglichst knappe Fassung der Texte selbst am wirkungsvollsten beitragen.

Die Herausgeber und die Schriftleitung behalten sich ausschließlich das Recht vor, die von ihnen für nötig erachteten Kürzungen und Änderungen in den Texten vorzunehmen, sowie gegebenenfalls die Zusammenfassung mehrerer kürzerer Mitteilungen verwandten Inhalts zur Ersparung von Raum vorzuschlagen.

Herausgeber, Schriftleitung und Verlag

Inhaltsverzeichnis

87. Band / 1. Heft

Physikalische, anorganische und analytische Chemie.

Seite

Abel, E. Zur Anionkatalyse der Autoxydation 113

Abel, E. Zur Raschig-Synthese von Hydrazin 164

Abel, E. Zum System H_2O_2, Fe^{2+}-, Fe^{3+}-Ion. (Kurze Mitt.)..... 244

Fortsetzung auf der III. Umschlagseite

54-2446

Dimerer Zimtalkohol*

Von

Karl Freudenberg und **Otto Ahlhaus**

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg und dem Institut für die Chemie des Holzes und der Polysaccharide

(Eingelangt am 4. Januar 1956)

Die Stammsubstanzen des Lignins gehören der Gruppe der p-Hydroxyzimtalkohole an. Sie werden durch wäßrige Mineralsäure polymerisiert. Um das Wesen dieser Reaktion kennenzulernen, wurde der Zimtalkohol selbst in verdünnter wäßriger Lösung der Wirkung von Säure ausgesetzt. Er bildet ein Dimeres der Konstitution VIII, die durch Abbau und Synthese bewiesen wurde. Es ist anzunehmen, daß die Polymerisation der p-Hydroxyzimtalkohole nach einem Schema verläuft, von dem die Dimerisation des Zimtalkohols die erste Stufe ist.

Lignin ist ein polymeres Dehydrierungsprodukt von p-Hydroxyzimtalkoholen, unter denen der Coniferylalkohol I der wichtigste ist. Im Zusammenhang mit den Arbeiten über das Lignin mußten daher die p-Hydroxyzimtalkohole eingehend bearbeitet werden. Sie werden durch Säuren außerordentlich leicht in amorphe polymere Produkte verwandelt. Auch eines der Dehydrierungsprodukte des Coniferylalkohols, der Guajacylglycerin-β-coniferyläther II[1], polymerisiert sich leicht. Wir haben uns daher mit der Frage nach dem Polymerisationsprinzip dieser Substanzen beschäftigt. Es fällt auf, daß auch der 3,4-Dimethoxyzimtalkohol III unter der Einwirkung von Säure in ein amorphes Polymerisat übergeht. Durch Methylierung der paraständigen Hydroxylgruppe des Coniferylalkohols wird demnach die Polymerisationsfähigkeit nicht unterbunden. Anethol IV[2] geht unter der Einwirkung von Säuren

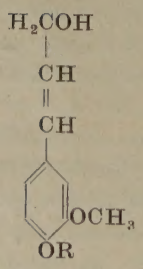
* Kollegen *A. Wacek* in alter Freundschaft zum 60. Geburtstag gewidmet. *K. Freudenberg.*

[1] *K. Freudenberg* und *H. Schlüter*, Chem. Ber. **88**, 617 (1955).

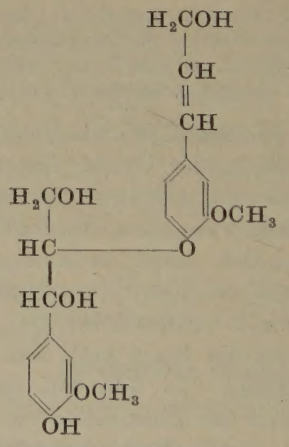
[2] *G. D. Goodall* und *R. D. Haworth*, J. Chem. Soc. London **1930**, 2482. — *W. Baker* und *J. Enderby*, ebenda **1940**, 1094.

zunächst in das dimere, sogenannte Isoanethol V über, das durch weitere Säureeinwirkung ein Hydrindenderivat VI liefert. Isosafrol[3] verhält sich wie Anethol. Isoeugenol[4] und Ferulasäureester[5] werden durch Säuren in Hydrindenderivate verwandelt. 1,3-Diphenylbuten-(1) (flüssiges Distyrol VII) entsteht aus Styrol bei mehrstündigem Erhitzen mit Salzsäure (D 1,12) auf 170°[6], ferner aus Styrol bei längerem Stehen in der Lösung eines Volumens reiner Schwefelsäure und 9 Volumen Eisessig[7].

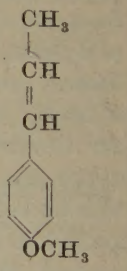
Um uns einen Einblick in das Verhalten der substituierten Zimtalkohole gegenüber Säuren zu verschaffen, haben wir das einfachste Beispiel, den Zimtalkohol selbst der Einwirkung von Säure ausgesetzt. Eine Lösung von 0,5 bis 0,6 g Zimtalkohol in 100 ccm 0,1 n Salzsäure trübt sich bei 20° nach einigen Tagen und setzt im Laufe mehrerer Wochen Kristalle ab, die bei 57 bis 59° schmelzen. Das Molekulargewicht und die Zusammensetzung entsprechen einem Dimeren. Es enthält zwei Hydroxyle und eine Doppelbindung. Mit Kaliumpermanganat liefert der Dizimtalkohol, allerdings in schlechter Ausbeute, Phenylbernsteinsäure. Damit ist seine Konstitution im Sinne von VIII ermittelt. Nach Ersatz der Hydroxyle durch Brom kann der hydrierte Dizimtalkohol in das 2-Benzyl-3-phenyl-n-pentan IX verwandelt werden. Mit Ozon entsteht das Keton X nebst Benzaldehyd. Beim Erwärmen in Lösungen oder ohne Lösungsmittel (60 bis 80°) zerfällt der Dizimtalkohol in Zimtalkohol.



I R = H, Coniferylalkohol
III R = CH_3, 3,4-Dimethoxy-Zimtalkohol

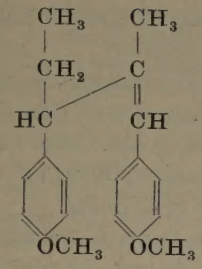


II Guajacyl-glycerin-coniferyläther

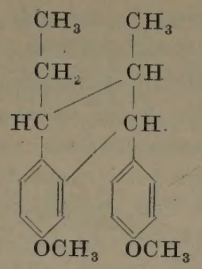


IV Anethol

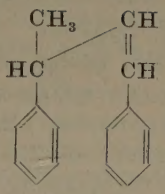
[3] *R. Horvarth*, Dissertation Budapest (1944). — *M. Pailer*, Mh. Chem. **77**, 45 (1947). — *A. Müller*, Acta Chim. Acad. Scient. Hung. **2**, 249 (1952).
[4] *A. Müller* und *R. Horvarth*, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 855 (1943).
[5] *K. Freudenberg* und *G. Schuhmacher*, Chem. Ber. **87**, 1882 (1954).
[6] *E. Erlenmeyer*, Ann. Chem. **135**, 122 (1865).
[7] *W. Koenigs* und *C. Mai*, Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 2658 (1892).



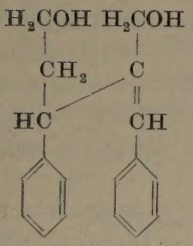
V Iso-anethol



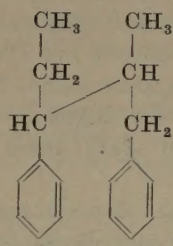
VI Meta-Anethol



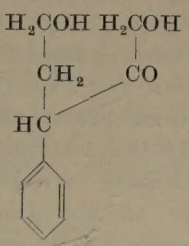
VII Flüssiges Distyrol



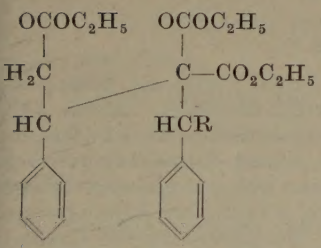
VIII Dizimtalkohol



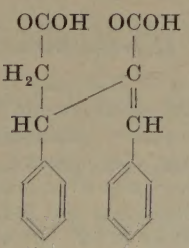
IX 2-Benzyl-3-phenyl-n-pentan



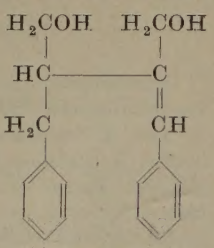
X



XI R = OH
XIII R = H



XII Dizimtsäure



XIV 2-Benzyl-3-benzal-butan-diol-1,4

Zur Synthese des Dizimtalkohols wird 3-Phenyl-4-carboxy-glutarsäure-triäthylester[8] mit Benzaldehyd zum 3,5-Diphenyl-5-oxy-4,4-dicarboxy-n-valeriansäure-triäthylester XI kondensiert. Verseifung und Decarboxylierung führt zur 2-Benzal-3-phenyl-glutarsäure (Dizimtsäure) XII. Dieselbe Konstitution ist vermutet worden für eine auf anderem Wege hergestellte Dicarbonsäure gleicher Zusammensetzung, die *M. Reimers*[9] beschrieben hat und den Schmp. 185° besitzt (Dimethyl-

[8] *D. Vorländer* und *P. Herrmann*, Ann. Chem. **320**, 77, 81 (1902). — Vgl. *P. Herrmann* und *D. Vorländer*, Chem. Zbl. **99 I**, 730. — *C. K. Ingold* und *W. J. Powell*, J. Chem. Soc. London **119**, 1980 (1921).

[9] *M. Reimers*, Amer. Chem. J. **45**, 420, 429 (1911).

ester 132°). Unsere Säure schmilzt bei 168°, ihr Dimethylester bei 58°. Dieser wird mit $LiAlH_4$ zum Dizimtalkohol VIII reduziert.

Die Synthese des Dihydro-dizimtalkohols (Hydrierungsprodukt von VIII) gelingt am besten durch Wechselwirkung von 3-Phenyl-4-carboxy-glutarsäure-triäthylester-natrium mit Benzyljodid. Aus dem Reaktionsprodukt XIII wird durch Verseifung, Decarboxylierung und Einwirkung von $LiAlH_4$ der Dihydro-dizimtalkohol gewonnen.

Der Dizimtalkohol (VIII) entspricht dem Isoanethol und dem flüssigen Distyrol. Eine para-ständige Hydroxyl- oder Methoxylgruppe (I und III) aktiviert die Doppelbindung derart, daß die Oligomeren übersprungen werden. Wir glauben, daß die Polymerisation des Coniferylalkohols (I), seines Methyläthers (III) sowie des Guajacylglycerin-coniferyläthers (II) nach einem Schema abläuft, von dem der Dizimtalkohol (VIII) die erste Stufe ist. Der 2,4,6-Trimethoxyzimtalkohol, der zur Erweiterung unserer Kenntnisse der substituierten Zimtalkohole hergestellt wurde, wird wie der 3,4-Dimethoxyzimtalkohol (III) durch Säuren leicht in höhere Polymerisate verwandelt.

Ein anderes Dimeres des Zimtalkohols, das 2-Benzyl-3-benzal-butandiol-1,4 XIV wird durch partielle Hydrierung des Diphenyl-fulgensäureesters (Dibenzal-bernsteinsäureesters) zum 2-Benzyl-3-benzal-bernsteinsäureester und Behandlung mit $LiAlH_4$ gewonnen.

Experimenteller Teil

Zimtalkohol wird nach *A. I. Hill* und *E. H. Nason*[10] über die Additionsverbindung mit Chlorcalcium gereinigt und bei 3 mm destilliert. Schmp. 34°.

Der *Benzoesäure-cinnamylester*, bisher als Öl beschrieben, wird folgendermaßen kristallinisch erhalten: Die Lösung von reinem Zimtalkohol in der gleichen Menge Pyridin wird bei 0° tropfenweise mit der gleichen Menge Benzoylchlorid versetzt. Nachdem die Mischung 5 Stdn. bei Zimmertemp. gestanden hat, wird sie 14 Stdn. bei 37° gehalten. Zur Zerstörung von Benzoesäureanhydrid wird Wasser bis zur bleibenden Trübung zugetropft, 1 Std. aufbewahrt und dann in 150 ccm Eiswasser gegossen, wobei der Ester bisweilen kristallinisch ausfällt. Wenn er nicht kristallisiert, wird er in Äther aufgenommen, mit verd. Schwefelsäure, Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach Verdampfen des Äthers aus wenig Alkohol umkristallisiert. Große Prismen, Schmp. 38,5°. Die Ausbeute ist gut.

Der *Azobenzol-carbonsäureester des Zimtalkohols* wird entsprechend hergestellt[11]. Schmp. 102° aus Alkohol.

$C_{22}H_{18}O_2N_2$ (342,38). Ber. C 77,17, H 5,30, N 8,18. Gef. C 77,12, H 5,33, N 8,28.

Die entsprechende Verbindung des *Hydrozimtalkohols* schmilzt bei 96,5°.

$C_{22}H_{20}O_2N_2$ (344,40). Ber. N 8,13. Gef. N 8,29.

[10] J. Amer. Chem. Soc. **46**, 2245 (1924).

[11] *K. Freudenberg* und *E. Plankenhorn*, Chem. Ber. **73**, 621 (1940).

Aus einem Präparat von *Dicinnamyläther*[12], das 18 Monate aufbewahrt war, wurden Kristalle in sehr geringer Menge abgeschieden, die aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert wurden und bei 103° schmolzen. Die Substanz enthält keine Hydroxylgruppen. Die Analyse (C 83,88, H 6,84) entspricht ungefähr 3 Molekülen Zimtalkohol minus 1 H_2O.

Dizimtalkohol (VIII). 55 g reiner Zimtalkohol werden mit 10 l Wasser bei 20° geschüttelt. Die Lösung wird mit Tierkohle geklärt und mit 100 ccm 10 n Salzsäure versetzt. Sie bleibt bei 20° im Dunkeln stehen. Nach 3 Wochen ist etwa ein Drittel des Zimtalkohols als Dimeres auskristallisiert. Im Laufe von vielen Wochen dimerisiert sich der größte Teil des Zimtalkohols. Das Produkt wird aus einem Gemisch von 4 Volumteilen Tetrachlorkohlenstoff und einem Volumteil Cyclohexan bei tiefer Temperatur umkristallisiert. Schmp. 57 bis 59°.

$C_{18}H_{20}O_2$ (268,36). Ber. C 80,56, H 7,51, OH 12,70.
Gef. C 80,54, H 7,55, OH[13] 12,35, MG 229 (in Aceton), 295 (in Campher).

Bis-phenylurethan. Gleiche Mengen Dizimtalkohol und Phenyl-isocyanat werden kurz zum Sieden erhitzt und dann mehrere Stunden auf dem Wasserbad gehalten. Die Kristalle werden aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 141°.

$C_{32}H_{30}O_4N_2$ (506,58). Ber. C 75,87, H 5,97, N 5,53.
Gef. C 76,12, H 6,05, N 6,03.

Bis-azobenzol-carbonsäureester des Dizimtalkohols. Rotbraune Kristalle aus Alkohol, Schmp. 144°.

$C_{44}H_{36}O_4N_4$ (684,76). Ber. N 8,18. Gef. N 8,07.

Diacetat, flüssig.

$C_{22}H_{24}O_4$ (352,41). Ber. C 74,97, H 6,86. Gef. C 74,96, H 7,00.

Auch das Dibenzoat ist ein zähes Öl.

Dihydro-dizimtalkohol (2-Benzyl-3-phenyl-pentandiol-(1,5)). Prismen aus Cyclohexan. Schmp. 45°.

$C_{18}H_{22}O_2$ (270,36). Ber. C 79,96, H 8,20. Gef. C 79,69, H 8,04.

2-Benzyl-3-phenyl-n-pentan. Die Lösung von 6 g Dihydro-dizimtalkohol in 100 ccm Benzol wird mit 24 g PBr_5 $1^1/_2$ Stdn. gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung wird das rohe Dibromid in Eisessig mit verkupfertem Zinkstaub erst kalt, dann in der Wärme behandelt. Der schwach viskose Kohlenwasserstoff wird aus einem Bad von 100° bei 0,05 mm destilliert.

$C_{18}H_{22}$ (238,36). Ber. C 90,70, H 9,30. Gef. C 90,28, H 8,92.

Bis-azobenzol-carbonsäureester des Dihydro-dizimtalkohols. Rotbraune Kristalle. Schmp. 148°.

$C_{44}H_{38}O_4N_4$ (686,78). Ber. N 8,16. Gef. N 8,39.

Phenylurethan. Weiße Kristalle. Schmp. 140°.

$C_{32}H_{32}O_4N_2$ (508,60). Ber. N 5,51. Gef. N 5,94.

[12] *J. B. Senderens,* C. r. acad. sci., Paris **182**, 614 (1926). — *J. Meisenheimer* und *J. Link,* Ann. Chem. **479**, 211 (1930).

[13] Modifikation des Verfahrens von *Verley* und *Boelsing*. *K. Freudenberg* und *H. Schlüter,* Chem. Ber. **88**, 618, Anm. 4 (1955).

Phenylbernsteinsäure. Dizimtalkohol wird in Acetonlösung mit Kaliumpermanganat in Gegenwart von Natriumbicarbonat unter Rühren 10 Stdn. bei gewöhnlicher Temperatur oxydiert. Ausbeute 10%.

Keton X. Durch die Lösung von 10 g Dizimtalkohol in 30 ccm Eisessig wird bei 12 bis 14° ein Ozon-Sauerstoffgemisch (4 bis 5%) geleitet, bis Bromlösung eine Probe nicht mehr entfärbt. Zu der mit 150 ccm Äther verd. Lösung werden 20 g verkupferter Zinkstaub in Portionen gegeben. Durch gelegentliche Kühlung wird unter dem Siedepunkt gehalten. Wenn der Zinkstaub zugegeben ist, wird auf Siedetemperatur gebracht und tropfenweise Wasser zugegeben. Sobald KJ-Stärkepapier nicht mehr gefärbt wird, wird mit 100 ccm Äther verdünnt und filtriert. Die Ätherlösung wird vorsichtig mit kalter konz. Sodalösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Aus dem Ätherrückstand wird bei sehr vermindertem Druck Benzaldehyd abdestilliert. Der Rückstand liefert mit *Girard*-Reagens ein öliges Keton. Ausbeute 38%.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazon des Ketons X. Schmp. 158 bis 160° aus Alkohol.

$C_{17}H_{18}O_6N_4$ (374,35). Ber. N 14,97. Gef. N 14,58.

2-Benzal-3-phenyl-glutarsäure (Dizimtsäure) XII. 16 g 3-Phenyl-4-carboxy-glutarsäure-triäthylester[8] und 1,15 g sehr fein verteiltes Natrium werden kräftig gerührt und bei — 15° langsam mit 5,3 g Benzaldehyd vermischt. Das Rühren wird 8 Stdn. fortgesetzt, dann läßt man 24 Stdn. bei Zimmertemp. stehen. Schließlich wird 12 Stdn. auf 55° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Aus dem Äther kristallisiert das Natriumsalz einer Säure, die nach dem Ansäuern aus Alkohol-Wasser umkristallisiert wird und bei 96° schmilzt. Die Ausbeute beträgt nur 5 bis 6%. Die Analyse läßt auf die Zusammensetzung $C_{23}H_{24}O_6$ des Diäthylesters eines Lactons schließen.

$C_{23}H_{24}O_6$ (396,42). Ber. C 69,68, H 6,10, OC_2H_5 22,57.
Gef. C 69,79, H 6,10, OC_2H_5 22,34.

Die Hauptmenge des Kondensationsproduktes, der *Tricarbonsäureester XI*, wird nach Verdampfen des Äthers erhalten. Er wird nach der Destillation durch warme alkohol.-wäßr. Barytlauge verseift; die gewonnene Tricarbonsäure wird auf 135° erhitzt. Durch Kristallisation aus Wasser wird die 2-Benzal-3-phenyl-glutarsäure XII (Dizimtsäure) in schönen Prismen erhalten, die bei 168° schmelzen. Die Ausbeute beträgt 25 bis 30% d. Th.

$C_{18}H_{16}O_4$ (296,31). Ber. C 72,96, H 5,44. Gef. C 72,19, H 5,63.

Dimethylester der Dizimtsäure XII (mit Diazomethan hergestellt). Schmp. 58°.

$C_{20}H_{20}O_4$ (324,36). Ber. OCH_3 19,28. Gef. OCH_3 19,81.

Dizimtalkohol. Der Dimethylester wird mit $LiAlH_4$ reduziert und das Rohprodukt mit Azobenzol-carbonsäure-chlorid umgesetzt. Die rotbraunen Kristalle schmelzen bei 144°. Mischprobe mit dem oben beschriebenen Produkt.

Ber. N 8,18. Gef. N 8,23.

2-Benzyl-3-phenyl-glutarsäure (Dihydroderivat von XII). 3-Phenyl-4-carboxy-glutarsäure-diäthylester (10 g) werden mit 0,75 g fein verteiltem Natrium umgesetzt. Nach Zugabe von 6,9 g Benzyljodid in Äther wird 8 Stdn. weitergerührt und 12 Stdn. stehengelassen. Äther und Benzyljodid

werden mit Wasserdampf abdestilliert, das Reaktionsprodukt (XIII) wird ausgeäthert und nach Verdampfen des Äthers mit alkohol. Natronlauge verseift. Die sirupöse Säure wird bei 140° im Vak. decarboxyliert, der Sirup erst mit Benzol ausgezogen und dann aus kochendem Wasser kristallisiert. Schmp. 164°, Ausbeute 25 bis 30%.

$C_{18}H_{18}O_4$ (298,32). Ber. C 72,46, H 6,08. Gef. C 72,19, H 5,92.

Der *Dimethylester* (Diazomethan) schmilzt bei 53°.

$C_{20}H_{22}O_4$ (326,38). Ber. OCH_3 19,01. Gef. OCH_3 19,63.

Mit $LiAlH_4$ wird der Dihydro-dizimtalkohol (2-Benzyl-3-phenyl-pentandiol-1,5, Hydrierungsprodukt von VIII) erhalten. Schmp. 45° (Mischprobe mit dem aus Zimtalkohol hergestellten Präparat).

Bis-azobenzol-carbonsäureester. Schmp. 148° (Mischprobe).

2-Benzal-3-benzyl-bernsteinsäure-dimethylester. Durch partielle Hydrierung von Diphenyl-fulgensäure-dimethylester (Schmp. 116°) mit Palladium auf Bariumsulfat in Essigester. Schmp. 84 bis 86°.

$C_{20}H_{20}O_4$ (324,36). Ber. C 74,05, H 6,22, OCH_3 19,12.
Gef. C 74,29, H 5,94, OCH_3 18,96.

Dieser Dimethylester ist gleichfalls nicht identisch mit dem von *M. Reimers*[9] beschriebenen.

2-Benzyl-3-benzal-butandiol-(1,4) (XIII). Aus dem Dimethylester mit $LiAlH_4$. Schmp. 76°.

$C_{18}H_{20}O_2$ (268,34). Ber. C 80,56, H 7,51. Gef. C 80,85, H 7,49.

Bis-azobenzol-carbonsäureester. Schmp. 163°.

$C_{44}H_{36}O_4N_4$ (684). Ber. N 8,18. Gef. N 8,28.

2,3-Dibenzyl-bernsteinsäure-diäthylester. Diphenyl-fulgensäure-diäthylester (Schmp. 110 bis 111°) läßt sich in Äthanol mit Palladium-Bariumsulfat zur Dibenzylverbindung hydrieren. Schmp. 83°.

$C_{22}H_{26}O_4$ (354,43). Ber. OC_2H_5 25,43. Gef. OC_2H_5 25,49.

2,3-Dibenzylbutandiol-(1,4). Aus dem Ester mit $LiAlH_4$. Schmp. 70° aus Cyclohexan.

$C_{18}H_{22}O_2$ (270,36). Ber. OH 12,58. Gef. OH 12,11.

Bis-azobenzol-carbonsäureester. Schmp. 160° aus Alkohol.

$C_{44}H_{38}O_4N_4$ (686,78). Ber. N 8,16. Gef. N 8,27.

Trimethoxy-phloroglucinaldehyd[14] gibt mit Malonsäuremonoäthylester den *2,4,6-Trimethoxy-zimtsäure-äthylester*, Schmp. 94°.

$C_{14}H_{18}O_5$ (266,28). Ber. C 63,14, H 6,81. Gef. C 63,21, H 6,95.

2,4,6-Trimethoxyzimtalkohol. Aus 2,4,6-Trimethoxy-zimtsäure-äthylester (Schmp. 94°) mit $LiAlH_4$. Der Alkohol läßt sich zwar destillieren, kristallisiert aber nicht.

$C_{12}H_{16}O_4$ (224,25). Ber. C 64,27, H 7,19. Gef. C 64,09, H 6,93.

Bis-phenylurethan. Schmp. 158°.

$C_{19}H_{21}O_5N$ (343,37). Ber. C 66,46, H 6,16, N 4,08.
Gef. C 66,09, H 5,88, N 4,47.

[14] *J. Herzig* und *F. Wenzel*, Mh. Chem. 24, 866 (1903).

Verhornungserscheinungen an Cellulosefaserstrukturen in elektronenoptischer Sicht*

Von

Georg Jayme und **Günther Hunger**

Mitteilung aus dem Institut für Cellulosechemie mit Holzforschungsstelle an der Technischen Hochschule Darmstadt

Mit 12 Abbildungen

(Eingelangt am 4. Januar 1956)

Nach einer Literaturübersicht wird auf Grund eigener Elektronenaufnahmen gezeigt, daß die irreversible Verhornung von Pflanzenfasern in einer Verbänderung (Strangbildung) der ursprünglich individualisiert vorliegenden Mikrofibrillen besteht und damit diese durch chemische Einwirkung vorbereitete, während der Trocknung eintretende, durch Bestimmung des Wasserrückhaltevermögens meßbar gewordene Erscheinung auch sichtbar gemacht worden ist. Die verwandte Technik wird eingehend beschrieben.

Der Aufbau der verholzten Pflanzenfaser wurde bereits vor der Anwendung der Elektronenmikroskopie licht- und polarisationsoptisch und durch aus den daraus gewonnenen Erkenntnissen hypothetisch im wesentlichen geklärt. Das daraus resultierende Aufbauschema wurde durch die Elektronenmikroskopie bestätigt. Generelle Gültigkeit für alle verholzten Pflanzenfasern hat mit individuell geringen Abweichungen das von *Kerr* und *Bailey*[1] aufgestellte Schema, das den im folgenden beschriebenen strukturellen Aufbau der Pflanzenzelle vorsieht. Der ligninreichen Mittellamelle *O* schließt sich die Primärwand *I* an und dieser die 3 Lagen der Sekundärwand II_1, II_2 und II_3. Fußend auf Abbauuntersuchungen von Fichten- und Birkenholz mit Holzvermorschungspilzen und vorangegangenen Untersuchungen anderer Autoren kommt *Meier*[2] zu dem Schluß, daß die Sekundärwand II_2, die zugleich

* Herrn Prof. Dr. *A. Wacek* zum 60. Geburtstag gewidmet.

[1] *T. Kerr* und *I. W. Bailey*, J. Arnold Arb. **15**, 327 (1954).

[2] *H. Meier*, Holz, Roh- u. Werkstoff **13**, 323 (1955).

die mächtigste der Zellwandungen darstellt, den Hauptanteil der reinen Cellulose der Pflanzenfaser mit einem Anteil an Hemicellulosen enthält und, im Falle von Fichtenholz, auch Lignin. Die Primärwand und die Sekundärwände II_1 und II_3 dürften teilweise aus Hemicellulosen, aus Glukan-Xylan- (Mannan-) Verbindungen oder aus einer chemisch von der Cellulose der Sekundärwand II_2 verschiedenen Cellulose bestehen. Auch *Bucher*[3] konnte durch Anfärbe- und Quellungsreaktionen ein verschiedenes Verhalten der Zellwandungen zeigen.

Abb. 1. Fichtenholzradialschnitt, Polystyrolwärmeabdruck, palladiumbeschattet, Kohlefilm. Vergrößerung: 10500fach

Durch die Elektronenmikroskopie wurde es dem menschlichen Auge ermöglicht, in bis dahin ihm verschlossen gebliebene Größenbereiche vorzustoßen und den Feinbau dieser Zellwandungen aufzuklären. Es zeigte sich, daß die Zellwandbausteine in Mikrofibrillen einheitlicher Dicke angeordnet sind. *Ruska* und *Kretchmer*[4] fanden an mit HCl abgebauter Baumwolle Fibrillen von etwa 100 Å Durchmesser, *Kuhn*[5] an gequetschten Dünnschnitten und an mit Cuoxam gequollener Cellulose Fibrillen von 200 bis 300 Å Durchmesser und *Hess*[6] an gemahlener Cellulose Fibrillen von 100 bis 750 Å Durchmesser. Für mechanisch

[3] ATIP Bull. 95—104 a (1955), Nr. 4/5.
[4] *H. Ruska* und *M. Kretchmer*, Kolloid-Z. 93, 163 (1940).
[5] *E. Kuhn*, Melliand Textilber. 22, 249 (1941).
[6] *K. Hess, H. Kiessig* und *J. Gundermann*, Z. physik. Chem. 49, 64 (1941).

unbeschädigte Pflanzencellulose wurde schließlich von *Frey-Wyssling*, *Mühlethaler* und *Wyckoff*[7] allgemein als Grundbaustein eine Cellulosemikrofibrille von 250 Å Durchmesser gefunden.

Da nun die Holzsubstanz nur zu etwa 45% aus reiner Cellulose (Glukosepolysaccharid) besteht[8], müssen die übrigen Begleitstoffe Lignin, Hemicellulosen und Pektine entweder zwischen die nur aus Cellulose bestehenden Mikrofibrillen eingelagert sein oder, chemisch an die Cellulose gebunden, gemeinsam mit dieser die Mikrofibrillen formen. Zu letzter

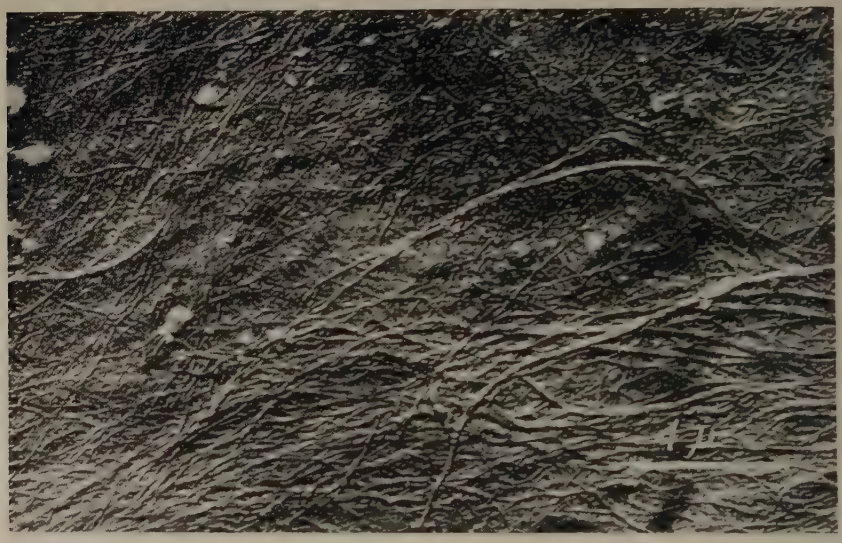


Abb. 2. Fichtensulfitzellstoff, Primärwand, Polystyrolwärmeabdruck, palladiumbeschattet, Kohlefilm. Vergrößerung: 20000fach

Ansicht kommen *Jayme* und *Wettstein*[9] in dem von ihnen aufgestellten und *Jayme* und *Hanke*[10] in einem aus vorgehendem verfeinerten Einbettungsschema der Cellulose.

Im Holz ist die Cellulose mit Hemicellulosen mehr oder weniger fest gebunden, während das Lignin seinerseits — allerdings nur in einer Grenzschicht — mit den Hemicellulosen in Bindung steht und die äußere Oberfläche des gesamten Systems einnimmt. Damit ist dem Proto-

[7] *A. Frey-Wyssling, K. Mühlethaler* und *R. W. G. Wyckoff*, Exper. **4**, 475 (1948).

[8] Vgl. auch hinsichtlich der Schwankungen des Cellulosegehaltes in verschiedenen Hölzern: *G. Jayme*, Zellstoff, 1939—1946, Bd. 24 der Schriften des Vereines Zellcheming, S. 5ff.

[9] *G. Jayme* und *R. Wettstein*, Papierfabrikant **36**, 519 (1938).

[10] *G. Jayme* und *G. Hanke*, Cellulosechem. **21**, 127 (1943).

lignin, das sich nach den grundlegenden Arbeiten von *Freudenberg*, *Hibbert* und *v. Wacek* aus substituierten Phenylpropaneinheiten aufbaut, auch im biologischen Sinne die Rolle einer Schutzschicht für die Cellulose zugewiesen, die, wie zuerst *Jayme* und *Groegaard*[11] beweisen konnten, auch beim technischen Aufschluß eine große Rolle spielt.

In einer Studie über die Verteilung der Cellulose und Hemicellulosen über die Zellwandungen hinweg können *Asunmaa* und *Lange*[12] zeigen, daß bei Birke und Fichte die Cellulose am dichtesten um das Lumen

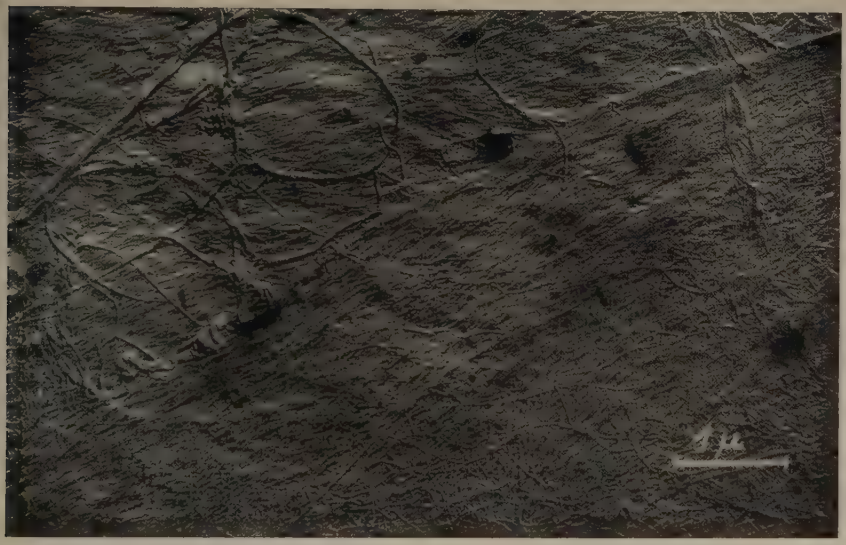


Abb. 3. Kiefernsulfatzellstoff, Primärwand, Hochvakuumkohledirektabdruck, palladiumbeschattet. Vergrößerung: 15000fach

herum gepackt ist; in den äußersten Schichten ist die Packung der Cellulose nur halb so dicht. Die Hemicellulosen sind ziemlich gleichmäßig über die Zellwandungen verteilt, so daß ihr Anteil wegen des schwankenden Celluloseanteiles der Schichten in Lumennähe 10 bis 20%, in den äußersten Faserschichten zirka 50% der Substanz ausmacht.

Das Protolignin ist nun nicht nur in den Zellen verschiedener Pflanzen in wechselnder Menge vorhanden, sondern seine Konzentration ist auch innerhalb z. B. des Holzes desselben Baumes oder der einzelnen morphologisch verschiedenen Zellen einer Einjahrespflanze beträchtlichen Schwankungen unterworfen; sogar innerhalb der einzelnen Zellwände

[11] *G. Jayme* und *L. Groegaard*, Cellulosechem. **18**, 34, 42 (1940); Papierfabrikant **38**, 93, 101, 103 (1940).

[12] *S. Asunmaa* und *P. W. Lange*, Svensk Papperstidn. **14**, 501 (1954).

derselben Holzfaser bestehen große Unterschiede in der Verteilung des Lignins, was beim technischen Aufschluß zu berücksichtigen ist und worauf die von *Jayme* und *Harders-Steinhäuser*[13] farbenoptisch erfaßten Unterschiede in der Lagerung des Restlignins in Zellstoffasern zum Teil zurückzuführen sind.

Unter Berücksichtigung des Einbettungsschemas von *Jayme* und *Hanke*[10] müssen mithin die Cellulosemikrofibrillen der äußeren Wandungen stärker mit Hemicellulosen und Lignin verkleidet sein als die der Sekundär-

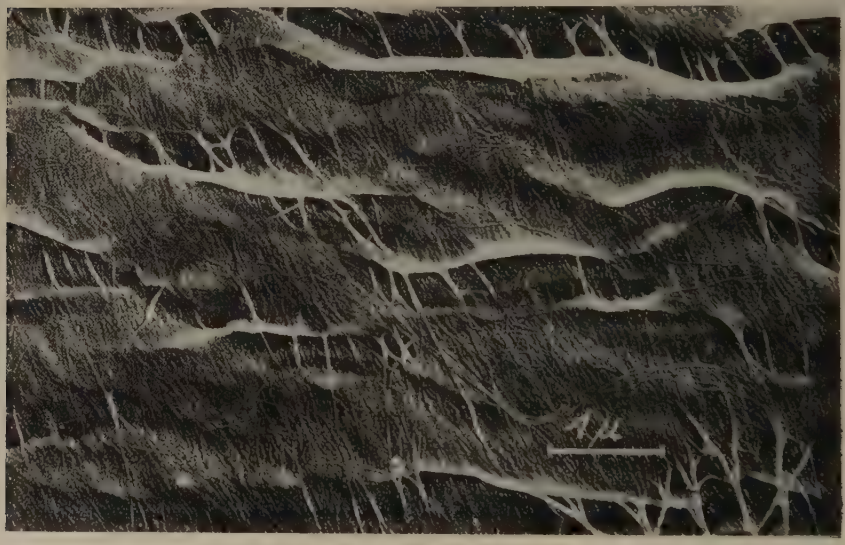


Abb. 4. Fichtensulfatzellstoff, Primärwand, Polystyrolwärmeabdruck, palladiumbeschattet, Kohlefilm. Vergrößerung: 15000fach

wand II_2, womit auch die von *Meier*[2] beobachtete größere Resistenz dieser Wandungen gegenüber Pilzcellulasen erklärt werden kann.

Der chemische Holzaufschluß zielt auf die Herauslösung des Lignins aus der Holzsubstanz hin und führt damit zu einer Auflösung des geordneten Faserverbandes. Die beiden Hauptaufschlußverfahren, die schwach saure Bisulfitkochung und die alkalische Sulfatkochung führen das Lignin in wasserlösliche Form über, haben aber auf die verbleibenden Holzsubstanzen sehr verschiedene Wirkungen.

Bei der alkalischen Kochung erfährt die Faser eine stärkere *Quellung*, die Aufschlußtemperatur liegt um 30 bis 40° C höher und Sulfid- und OH-Ionen können rascher durch die Fibrillenlagen permeieren als das größere

[13] *G. Jayme* und *M. Harders-Steinhäuser*, Das Papier 8, 509, Nr. 23/24 (1954).

Sulfition. Die Sulfatkochung wirkt also auf das Pflanzenmaterial im ganzen gesehen intensiver ein. Die β-glukosidischen Bindungen der Cellulose werden von ihr zwar wenig angegriffen, wohl aber das gesamte über die Faser verteilte Lignin und ein Großteil der Hemicellulosen, die von der alkalischen Aufschlußflüssigkeit herausgelöst werden.

Demgegenüber geht die Sulfitkochung topochemisch vom Lumen aus vor. Sie dringt durch Tüpfelsysteme auch in die ligninreiche Mittellamelle ein und holt stellenweise von außen her das Lignin aus der Faser.

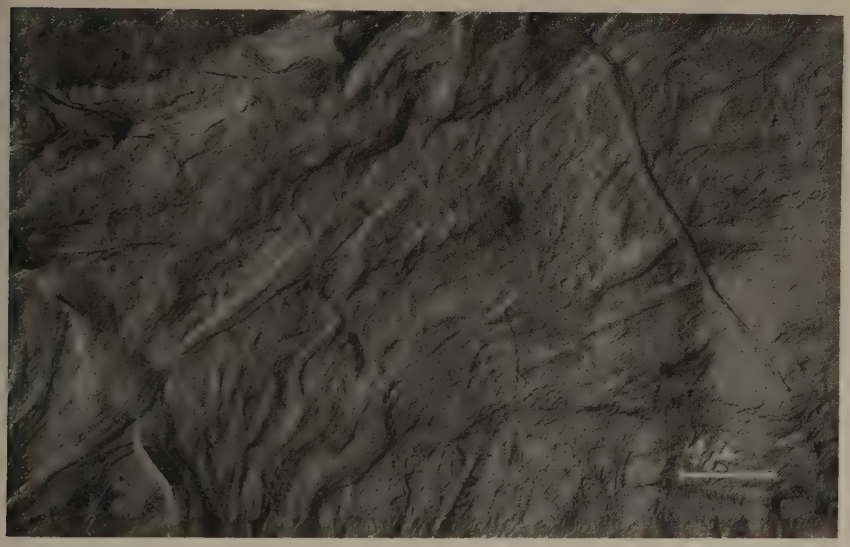


Abb. 5. Fichtensulfitzellstoff, $^1/_2$ Std. gemahlen, Mahlgrad 58° SR. Hochvakuumkohledirektabdruck, palladiumbeschattet. Vergrößerung: 12500fach

die ihrerseits dabei nur schwach zusätzlich gequollen wird und der Diffusion einen stärkeren Widerstand entgegensetzt.

Die Verteilung des Restlignins wird also in einem Sulfit- und einem Sulfatzellstoff unterschiedlich sein müssen. Dies haben *Jayme* und *von Köppen*[14] in einer entsprechenden Untersuchung bestätigt gefunden. Nach Verzuckern der Cellulosesubstanz stellten sie lichtoptisch fest, daß die Ligninskelette der Sulfitzellstoffe noch die Faserstruktur erkennen ließen. Dies wird dadurch erklärt, daß das Restlignin in den äußeren Zellschichten in hoher Konzentration vorlag und seine Struktur offenbar ziemlich unverändert war, da die Faser keinen zusätzlichen Quellungsreaktionen ausgesetzt war. Demgegenüber erweist sich das Sulfatzellstofflignin als lichtoptisch amorph. Hierfür ist zunächst seine

[14] *G. Jayme* und *A. v. Köppen*, Das Papier 4, 373, 415, 455 (1950).

gleichmäßigere Verteilung innerhalb der Zellwände verantwortlich zu machen; außerdem ist aber auch anzunehmen, daß das innere Gefüge dieses Restlignins durch die vorausgegangenen Quellungsreaktionen stark gelockert wurde; aus diesen Gründen zerfällt es bei der Verzuckerung des Zellstoffes zu einem lichtoptisch amorphen Pulver.

Will man die *Reaktionsfähigkeit* der gewonnenen Zellstoffe überprüfen, so muß man feststellen, welche Menge eines chemischen Reagens von einer bestimmten Menge Zellstoff gebunden wird. Das einfachste zur

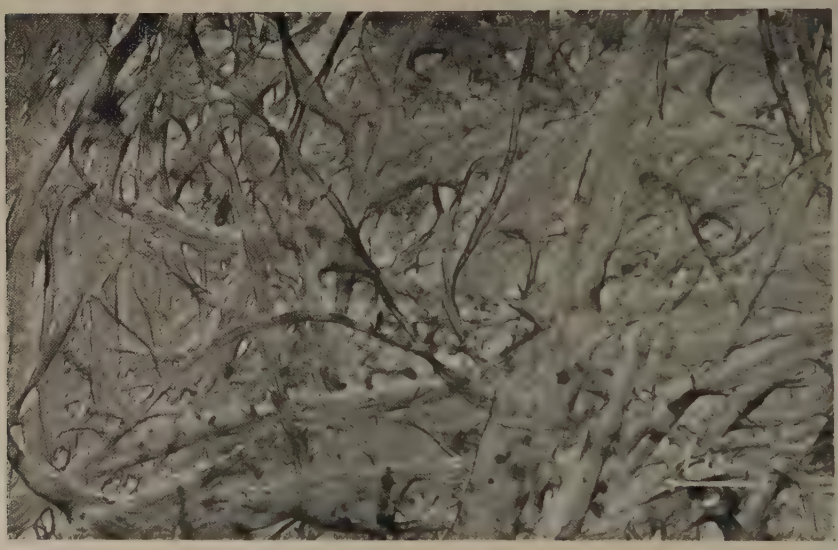


Abb. 6. Kiefernsulfatzellstoff, 70 Min. gemahlen, Mahlgrad 59° SR. Hochvakuumkohledirektabdruck, palladiumbeschattet. Vergrößerung: 12500fach

Verfügung stehende Reagens ist Wasser, und *Jayme*[15] bestimmt den *Quellwert* eines Zellstoffes als Maß für seine Reaktionsfähigkeit gegenüber Wasser. Von *Höpner*, *Jayme* und *Ulrich*[16] ist dieses Verfahren inzwischen zum Vorschlag einer Einheitsmethode zur Bestimmung des Wasserrückhaltevermögens ausgearbeitet worden. *Jayme*[17] fand bei einer Delignifizierungsreihe eines ungebleichten Sulfat- und eines ungebleichten Sulfitzellstoffes mittels Natriumchlorit, daß der Quellwert beider Stoffe mit abnehmendem Ligningehalt ansteigt, daß er aber absolut gesehen und bei annähernd gleichem Ligningehalt beim Sulfitzellstoff stets höher

[15] *G. Jayme*, Papierfabrikant, Wochenbl. f. Papierf. **1944**, 187, Nr. 6. — Vgl. auch *G. Jayme* und *L. Rothamel*, Das Papier **2**, 7, Nr. 1/2 (1948).
[16] *T. Höpner*, *G. Jayme* und *C. Ulrich*, Das Papier **9**, 476 (1955).
[17] *G. Jayme*, Svensk Papperstidn. **50**, 117 (1947).

liegt als beim Sulfatzellstoff. Bei letzterem müssen also wasserbindende Zentren in der Cellulosesubstanz abgesättigt sein. Werden Zellstoffe getrocknet, so erreichen sie beim Wiederbefeuchten nie mehr das ursprüngliche Wasserrückhaltevermögen. Dieser Fehlbetrag in der Wiederaufnahme von Wasser getrockneter Zellstoffe wird von *Jayme*[15, 17] als „*irreversible Verhornung*" bezeichnet. Das aus den Zwischenräumen zwischen den Mikrofibrillen beim Trocknen des Stoffes verdunstende Wasser nähert durch seine Oberflächenspannung vor dem völligen Ver-

Abb. 7. Fichtensulfitzellstoff, Hoftüpfel, Polystyrolwärmeabdruck, palladiumbeschattet, Kohlefilm. Vergrößerung: 15000fach

dunsten die wasserbindenden Zentren an inneren Oberflächen, die sich nun durch Wasserstoffbrücken untereinander binden und hinter dem entweichenden Wasser den Kapillarraum schließen.

Corte und *Schaschek*[18] konnten zeigen, daß die Bindungskräfte zwischen den Cellulosefibrillen im Papier auf diese Wasserstoffbrückenbindung zurückzuführen sind, und es liegt nahe, diese Wasserstoffbrückenbindung für die Verhornung ebenfalls als Begründung heranzuziehen.

Wird ein Holzpulver oder eine Holzoberfläche mit Natriumchlorit delignifiziert, wie es von *Jayme*[19] und von *Wise*[20] beschrieben worden ist, so quillt die Faser in dem schwach sauren Gebiete der Reaktion zunächst zusätzlich wenig. Mit fortschreitender Delignifizierung tritt

[18] *H. Corte* und *H. Schaschek*, Das Papier **9**, 519 (1955).
[19] *G. Jayme*, Cellulosechem. **20**, 43 (1942).
[20] *E. L. Wise* u. a., Techn. Assoc. Papers, Ser. **29**, 210 (1946).

jedoch in Zellstoffen eine bedeutende Steigerung des Wasserrückhaltevermögens ein[14, 15], die besonders deutlich an den ungetrockneten Zellstoffen erkennbar bleibt.

Auch bei der Entfernung von Hemicellulosen bei der Kaltveredlung mit nachfolgender Trocknung des gewaschenen Zellstoffes tritt eine dichtere Packung der Mikrofibrillen ein, wie kürzlich *Jayme* und *Harders-Steinhäuser*[21] durch gleichzeitige Färbung mit zwei Farbstoffen verschiedener Affinität zu Cellulose gezeigt haben.

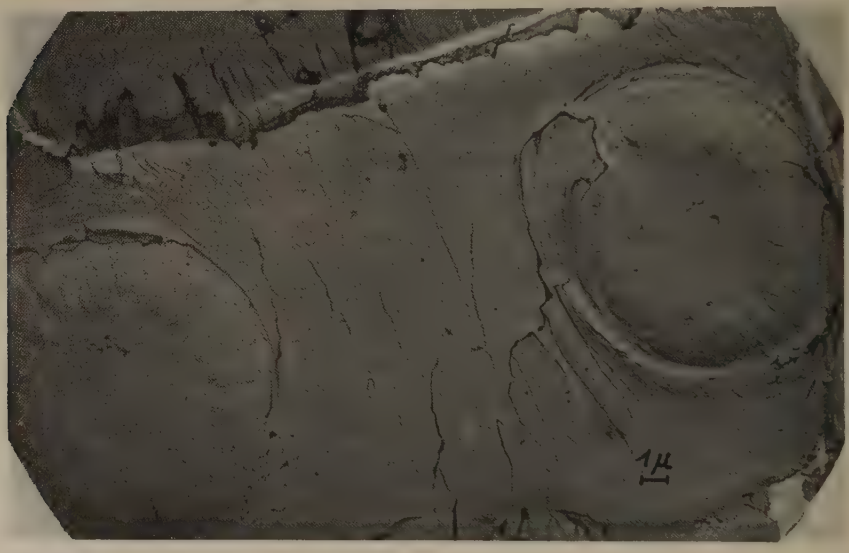


Abb. 8. Fichtenholzradialschnitt, 2 Hoftüpfel, Polystyrolwärmeabdruck, palladiumbeschattet, Kohlefilm. Vergrößerung: 3000fach

Die Schließung der Kapillarzwischenräume muß zu einer Zusammenlagerung von zwei oder mehreren Mikrofibrillen führen, einer Erscheinung, die *Frey-Wyssling*[22] an Mesophyllzellwänden der Tulpenzwiebel beobachtet hat und als „Mikrofibrillenverbänderung" bezeichnete. Den Grund, daß eine solche Verbänderung in der primären Wandung der Pflanzenzelle selten zu beobachten ist, sieht er darin, daß diese Wandung nur zu 2,5 Gew.-% aus Cellulose besteht und die Mikrofibrillen den ihnen zur Verfügung stehenden Raum nur als ein sehr lockeres Gerüst mit einem mittleren Abstand von 0,3 μ durchziehen. Nach seinen Untersuchungen erfolgt die Verbänderung der Mikrofibrillen derart, daß die hydrophilste Fläche (101) des Cellulosekettengitters der Bandfläche

[21] *G. Jayme* und *M. Harders-Steinhäuser*, Das Papier **9**, 507 (1955).
[22] *A. Frey-Wyssling*, Holz, Roh- u. Werkstoff **9**, 333 (1951).

entspricht, denn die Kristallisationstendenz senkrecht zur Kettenrichtung ist in der Ebene (101) am größten. In der gleichen Arbeit schreibt *Frey-Wyssling*: „Insbesondere sollte man erwarten, daß in den Sekundärwänden der pflanzlichen Faserzellen, in denen die Mikrofibrillen mit nur sehr geringen interfibrillaren kapillaren Zwischenräumen sehr dicht gepackt sind, die Verbänderung als Regel auftreten sollte." Es ist nun nicht leicht, an Elektronenbildern parallel laufender, dicht gepackter Mikrofibrillen zu entscheiden, ob diese verbändert sind, oder ob sie durch

Abb. 9. Fichtenholzradialschnitt, Hoftüpfel, lumenseitig, Polystyrolwärmeabdruck, palladiumbeschattet, Kohlefilm. Vergrößerung: 12500fach

inkrustierende Substanzen miteinander verklebt sind, wofür Abb. 1 ein Beispiel bietet. Vermutlich handelt es sich dort um eine der Sekundärwandschichten, worauf die parallele Lagerung der stark inkrustierten Mikrofibrillen hindeutet.

Die inkrustierende Substanz zeigt sich hier als eine sehr poröse Masse von offenbar größerer innerer Oberfläche.

Trifft aber das von *Jayme* und Mitarbeitern[9, 10] aufgestellte Einbettungsschema zu, so sollten auch die Fibrillen der Sekundärwand *II* individuell sein, da die wasserstoffbrückenbildenden —OH-Gruppen der Cellulose nicht in direkten Kontakt kommen können. Werden die sie einbettenden Substanzen entfernt, wie es z. B. bei der Sulfatkochung oder einer längeren Delignifizierung mit Natriumchlorit der Fall ist, so sollte eine mehr oder weniger ausgedehnte Mikrofibrillenverbänderung stattfinden, das heißt, der Zellstoff verhornen können.

Daß dies tatsächlich der Fall ist, konnten wir nun mittels elektronenoptischer Untersuchungen beweisen.

Abb. 2 zeigt die lose verflochtene Primärwand eines Fichtensulfitzellstoffes mit individuellen Einzelfibrillen, die locker miteinander verwoben sind. Abb. 3 gibt bei etwas geringerer Vergrößerung die Oberfläche eines technisch hochgebleichten Kiefernsulfatzellstoffes wieder. Durch die beim alkalischen Aufschluß erfolgte Quellung der Faser wurde die Primärwand zerrissen. Andere Aufnahmen der geschädigten Primär-

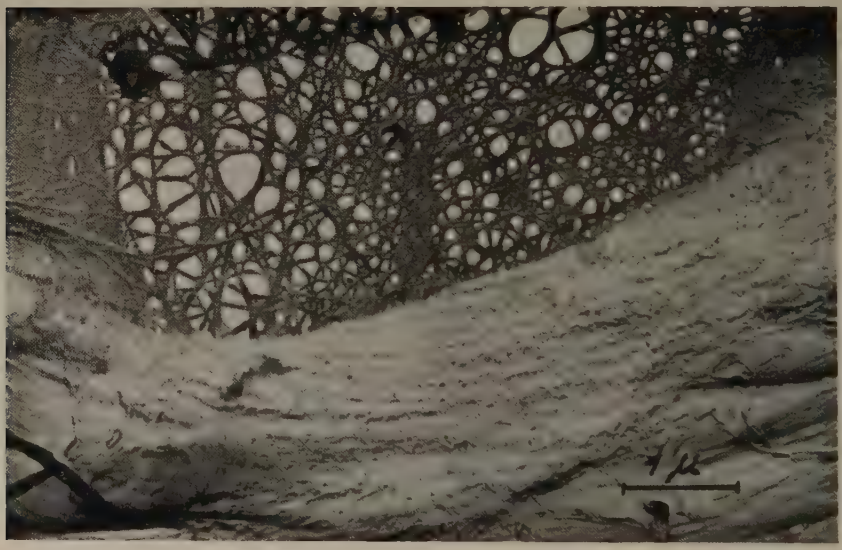


Abb. 10. Kiefernsulfatzellstoff, technisch ungebleicht, Hoftüpfel mit Schließhaut, Hochvakuumkohledirektabdruck, palladiumbeschattet. Vergrößerung: 15000fach

wand von Sulfatzellstoffen wurden von uns bereits an anderer Stelle veröffentlicht[23]. Die Randfibrillen an den Rißstellen haben sich zum Teil stark verbändert. Aber auch auf dem intakt gebliebenen Primärwandteil kann man bei aufmerksamer Betrachtung zahlreiche verbänderte Mikrofibrillen erkennen.

Sehr deutlich aber wird die Mikrofibrillenverbänderung (Verhornung) an Abb. 4, die die Oberfläche eines Fichtensulfatzellstoffes zeigt. Die quellende Faser dehnte sich und zerriß an mehreren Stellen die Primärwand, wobei sich die Restfibrillen gleich den Maschen eines überbeschwerten, zerreißenden Netzes zusammenschoben. Nach dem Trocknen des Stoffes und der Rückschrumpfung der Faser blieben diese Stränge

[23] *G. Jayme* und *G. Hunger*, Holz, Roh- u. Werkstoff **13**, 212 (1955).

irreversibel verhornt, da die die wasserbindenden Zentren abschützenden Begleitstoffe entfernt worden waren.

Diese an der Oberfläche sichtbar gewordenen Verhornungserscheinungen würden wohl nicht ausreichen, um die großen Rückgänge des Wasserrückhaltevermögens beim Trocknen zu erklären. Es war vielmehr anzunehmen, daß sich die Verbänderungen auch in den tiefer gelegenen Wandschichten finden würden. Um hier Klarheit zu schaffen, wurden ein Fichtensulfit- und ein Kiefernsulfatzellstoff in der Jokromühle ge-

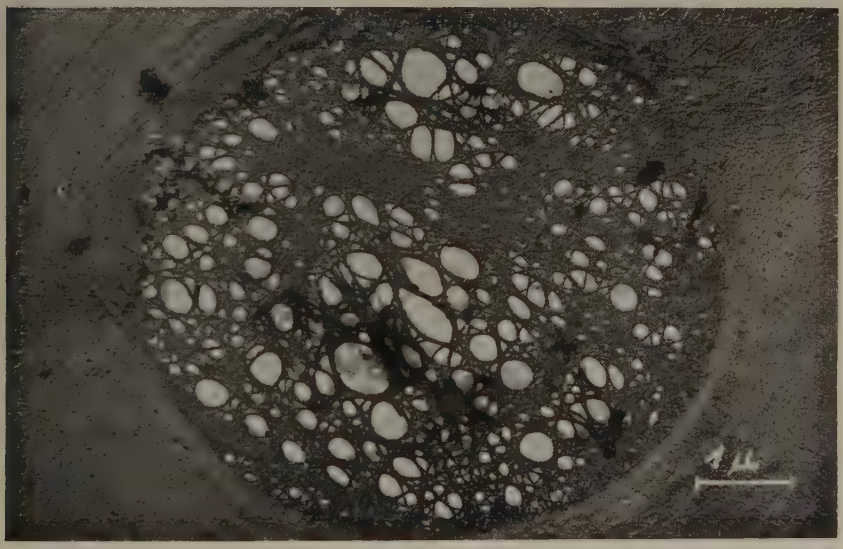


Abb. 11. Kiefernholzradialschnitt, 1 Std. mit Natriumchlorit delignifiziert, Hochvakuumkohledirektabdruck, palladiumbeschattet. Vergrößerung: 12500fach

mahlen. Abb. 5 zeigt einen $^1/_2$ Stunde lang gemahlenen Fichtensulfitzellstoff mit 58° SR. Die Sekundärwand ist locker aufgeschüttelt, teilweise kommen Mikrofibrillenverbänderungen vor, jedoch überwiegt die individualisierte Mikrofibrille. Abb. 6 dagegen, die die Oberfläche eines 70 Min. lang gemahlenen Kiefernsulfatzellstoffes mit 59° SR wiedergibt, läßt gänzlich andere Verhältnisse erkennen. Durch die Seithaftung der verbänderten Mikrofibrillen mußte unter dem Druck des Mahlkörpers die Sekundärwand in viele Stränge in sich zusammenhaftender Mikrofibrillen aufgespalten werden. Dies erklärt in eindringlicher Weise die höhere Röschheit von Sulfatzellstoffen und die daraus resultierende längere Mahldauer zur Erreichung des gleichen Mahlgrades oder, anders ausgedrückt, die gegenüber Sulfitzellstoffen viel höhere Mahlresistenz der alkalisch aufgeschlossenen Zellstoffe. Der Sulfit-

zellstoff (Abb. 5) zeigte ein Wasserrückhaltevermögen (vgl. *Höpner* und andere[16]) von 346%, der Sulfatzellstoff (Abb. 6) bei praktisch gleichem Mahlgrad einen solchen von 210%.

Nach unserer Auffassung findet auch beim Schließen der Schließhaut eines Hoftüpfels eine Mikrofibrillenverbänderung statt. Abb. 7, aus der Veröffentlichung *Jayme* und *Hunger*[23] entnommen, zeigt einen unverschlossenen Hoftüpfel in einem weitgehend delignifizierten Fichtensulfitzellstoff. In Abb. 8 sind dagegen zwei geschlossene Hoftüpfel einer Fichtenholztracheide aus einem Fichtenholzradialschnitt wiedergegeben. Die inkrustierende Substanz, in die die Mikrofibrillen eingebettet sind, läßt wie in Abb. 1 die Lage dieser kleinsten Struktureinheiten kaum erkennen. Trotzdem läßt sich beim rechten Tüpfel die Zirkularstruktur der den Porus bildenden Mikrofibrillen ahnen.

Beim Schließen wird aus der Schließhautscheibe, die die Mikrofibrillen bilden, die Oberfläche einer Kalotte, das heißt, das in den Porus hineingerissene Fasergeflecht muß sich dehnen. Dieser Beanspruchung halten die radial einlaufenden Fibrillen meist stand, lagern sich jedoch zusammen und werden geradlinig gestreckt. Die zirkular verlaufenden Fibrillen, die augenscheinlich durch inkrustierende Substanzen miteinander verklebt sind (Abb. 8), reißen am Rande des Wulstes ab und werden in den Porus gedrängt.

Wie fest die Mikrofibrillen dort hineingedrückt werden, zeigt Abb. 9, die einen Blick vom Lumen her auf einen hereingedrückten Porus einer Fichtenholztracheide zeigt. Die von *Meier*[2] beschriebene warzig-glatte Struktur der Fichtenholztertiärlamelle ist zu erkennen. (Wiederum ist hier die große Porosität der inkrustierenden Schicht deutlich sichtbar.) Werden diese inkrustierenden Substanzen entfernt, wie z. B. bei Abb. 10 (in stärkerer Vergrößerung gezeigt) durch eine Sulfatkochung (Kiefernsulfatzellstoff, ungebleicht), so wird die über dem Wulst zusammengeschobene Schließhaut sichtbar; über dem Porus jedoch ist sie durch die starke Dehnung der Fibrillen und der daraus resultierenden Ausrichtung dieser Fibrillen nach den Kraftkomponenten stark verbändert, wobei die netzartige und schon früher von uns[23] gezeigte Struktur auftritt. Schließlich zeigt Abb. 11 noch den geschlossenen Hoftüpfel einer Kiefernholztracheide, deren Lignin mit Natriumchlorit entfernt wurde. Auf dem Wulst hat diese Schließhaut die Schließung ohne bemerkenswerte Neuorientierung der Fibrillen überstanden, über dem Porus haben jedoch auch hier die Zugkräfte die Mikrofibrillen zusammengeschoben und verbändert. Die durch die Entfernung der Begleitsubstanzen während des Aufschlusses *vorbereitete*, nach der Trocknung *eingetretene*, durch das Wasserrückhaltevermögen *meßbar* gewordene irreversible Verhornung ist hiermit auch *sichtbar* gemacht worden. Es handelt sich um eine *nachträgliche*, in der Pflanzenzelle ursprünglich nicht vorhandene Erscheinung.

Auffallend bei den Bildern der Hoftüpfelschließhäute ist noch das *Fehlen* eines bislang in der Zellmorphologie der Tracheiden als sicher angenommenen *Torus*, dessen Cellulose aus der Sekundärwand stammen soll. Das hier angewandte und im folgenden näher beschriebene Kohle-direktabdruckverfahren schließt einen Artefakt aus. Es soll vorläufig hier nur die Möglichkeit angedeutet werden, daß der Torus vielleicht nur den zentral zusammengezogenen, sehr stark mit Lignin inkrustierten Teil der Schließhaut darstellt, wofür obige Bilder und andere bisher

Abb. 12. Messingapparatur zur Abdrucknahme von Polystyrolabdrücken unter Vakuum. Die Apparatur hat einen Durchmesser von 7 cm

unveröffentlichte unserer Untersuchungen sprechen. Ein endgültiges Urteil darüber aber möchten wir einer späteren Veröffentlichung vorbehalten.

Die Untersuchungsmethodik

Zur Objektpräparationfür die Betrachtung im Zeißelektronenmikroskop EM 8/II kamen mehrere Verfahren zur Anwendung, die bei den Bildern jeweils vermerkt sind.

1. Der Polystyrol-Kohle-Doppelabdruck ohne Vakuum

$^1/_2$ mm dicke Polystyrolfolien, durch Ausgießen einer viskosen Lösung von Polystyrol in Trichloräthylen auf saubere Glasplatten — 1 Vol.-Teil Polystyrol III BASF mit 2 Vol.-Teilen Trichloräthylen in Lösung gebracht — und Verdunsten des Lösungsmittels erhalten, wurden auf den Zellstoff oder Holzschnitt mit 2 Metallplättchen und einer Schraubzwinge aufgepreßt und so bei 120° C im Trockenschrank der Abdruck auf Polystyrol gewonnen. Am Polystyrolabdruck haftende Fasern wurden in einer Mischung von 50 ml 38gew.-%iger Salzsäure und 5 ml konz. Schwefelsäure oder einfacher in 72gew.-%iger Schwefelsäure binnen 4 Stdn. abhydrolysiert und der Abdruck dann mit einem scharfen Wasserstrahl sauber gespült. Der Abdruck

wurde dann im Hochvakuum mit Platin oder Palladium schräg beschattet und anschließend nach der von *Bradley*[24] beschriebenen Methode mit Kohle senkrecht bedampft. Anschließend wurden Polystyrol und Aufdampffilme in kleine Stücke geschnitten, auf den Objektträger gebracht und diese auf einen flachen Metallkühler gelegt, der in ein Becherglas mit siedendem Benzol eingehängt wurde. Nach 1stünd. Extrahieren waren die Objekte frei von Polystyrol.

2. Der Polystyrol-Kohle-Doppelabdruck unter Vakuum

Wie schon von *Hunger* und *Jayme*[25] beschrieben, wird die Bildausbeute im Elektronenmikroskop beträchtlich erhöht und verfeinert, wenn der Polystyrolabdruck unter dem Vakuum einer Rotationsölpumpe vorgenommen wird. Abb. 12 zeigt die vom Werkmeister *H. Kunz* im Institut für Cellulosechemie dazu hergestellte Apparatur. Eine kurze, zentral durchbohrte und innen mit einem Gewinde versehene Messinghülse nimmt in einer Vertiefung von $^1/_2$ cm Tiefe und 4 cm Durchmesser eine entsprechende feinporige Glasfritte auf. Hinter der Glasfritte sitzt die Bohrung, in die ein Messingrohr eingelötet ist, das in den Vakuumschlauch geschoben wird. Das Objekt wird auf das gefrittete Glas aufgelegt, darauf kommt das Polystyrolscheibchen, darüber eine glatte Gummimembran aus Paragummi, darauf der Auflagering, der mit dem in die Hülse zu schraubenden Verschluß gegen die Gummimembran und den Hülsenboden drückt. Die zentrale Verschlußscheibe kann in einem Gewinde mit einer Rändelmutter noch auf das Objekt aufgedrückt werden, wenn man den Abdruck unter mehr als einer Atmosphäre Überdruck vornehmen will. Über einen Dreiweghahn zum Lufteinlaß wird der Vakuumschlauch an eine mit Glyzerin beschickte Waschflasche und von da zum Saugstutzen der Ölrotationspumpe geführt. Nachdem die Pumpe 5 Min. Luft und Dämpfe abgesaugt hat, wird die verschlossene Messingapparatur in 140° C heißes Glyzerin getaucht und dort bis 5 Min. nach dem Aufhören des Durchganges von Blasen durch die Waschflasche belassen. Dann wird die Apparatur in kaltes Wasser eingehängt und nach weiteren 5 Min. das Vakuum aufgehoben. Die weitere Präparation erfolgt wie oben beschrieben.

3. Der Kohlehochvakuum-Direktabdruck

Die Umgehung des Doppelabdruckes und die Ersparung eines Abdruckes in eine hochpolymere Substanz (Polystyrol) mit der dieser anhaftenden Abdruckunschärfe muß die besten und artefaktfreiesten Objekte liefern. Auf diesem Gedanken fußend, entwickelten wir ein Verfahren, über das von dem einen von uns[26] bereits mündlich berichtet wurde. Der Zellstoff oder der Holzschnitt wurde im Hochvakuum wie unter 1 beschrieben, mit Schwermetall und Kohle bedampft, dann in dem unter 2 beschriebenen Apparat eine Polystyrolfolie unter Vakuum zur Stützung des Kohle-Metallfilmes auf die Kohleschicht aufgepreßt, die cellulosische Substanz in

[24] *D. E. Bradley*, Brit. J. Appl. Physics **5**, 60, 96 (1954).
[25] *G. Hunger* und *G. Jayme*, Naturwiss. **42**, 209 (1955).
[26] *G. Jayme*, Vortrag bei „Bleaching Symposium", gehalten am 16. September 1955 in Appleton, Wisc.; ebenfalls erwähnt in Vorträgen am 3. Oktober 1955 in Shelton, Wash., und am 6. Oktober 1955 in Madison, Wisc., USA.

72gew.-%iger Schwefelsäure hydrolysiert, Ligninreste mit einem scharfen Wasserstrahl abgespritzt und dann wie unter 1 weiter verfahren. Ein sehr ähnliches Verfahren wurde gleichzeitig in Amerika von *Comer* und Mitarbeitern[27] entwickelt und beschrieben.

Die Aufnahmen wurden am Elektronenmikroskop EM 8/II der Fa. Carl Zeiß, Oberkochen, teils an dem hier im *Eduard-Zintl*-Institut befindlichen Gerät, teils mit freundlicher Erlaubnis der Fa. Carl Zeiß in deren Gastlabor in Oberkochen — wofür wir auch an dieser Stelle herzlich danken — angefertigt.

Zusammenfassung

Die im qualitativen Sinne schon lange bekannte, durch die Bestimmung des Wasserrückhaltevermögens meßbar gewordene, beim Trocknen eintretende, von *Jayme* als irreversible Verhornung bezeichnete Veränderung von Zellstoffen ist nun elektronenoptisch sichtbar gemacht worden. Sie besteht in einer Verbänderung, also einer Zusammenlagerung der ursprünglich individualisierten kleinsten Strukturelemente der Cellulose, der Mikrofibrillen, zu größeren Einheiten, wodurch die dem Wasser zugängliche innere und äußere Oberfläche verringert wird.

In der verholzten pflanzlichen Zelle können sich die Mikrofibrillen, die im Innern aus nahezu reiner Cellulose bestehen, außen jedoch mit einer Schicht von Hemicellulosen überzogen sind, dort wo sie in ein ligninreiches inkrustierendes System eingebettet sind, nicht zu dickeren Strängen vereinigen. Man erkennt hier eine weitere Aufgabe, die der schützenden Ligninschicht im biologischen Sinne zufällt, nämlich die Verhinderung der Strangbildung. Diese kann jedoch dann eintreten, wenn die inkrustierenden Schichten ganz oder teilweise weggeräumt werden, z. B. beim chemischen Aufschluß oder bei der Bleiche. Von Dehnung und Schrumpfung begleitete Quellungs- und Entquellungsvorgänge begünstigen ebenfalls die Bildung von Strängen und Bändern; hierauf beruht auch teilweise der bekannte große Unterschied im Verhalten von Sulfit- und Sulfatzellstoffen. Die viel höhere Mahlresistenz letzterer konnte ebenfalls elektronenoptisch als eine sich bis in die innersten Zellwandschichten hinein erstreckende Verbänderung der Mikrofibrillen sichtbar gemacht werden.

[27] *J. J. Comer, H. W. Stetson* und *S. C. Lyons*, Tappi **38**, 620 (1955).

Über die Einwirkung metallorganischer Verbindungen auf Chinole. VII[1]

(Beitrag zum Reaktionsmechanismus)[2]

Von

O. Polansky, E. Schinzel und F. Wessely

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

(Eingelangt am 21. Dezember 1955)

Es wird gezeigt, daß für die Einwirkung von metallorganischen Verbindungen auf o- und p-Chinolacetate neben dem früher allein diskutierten Reaktionsverlauf entsprechend dem Schema II (S. 33/34) das Schema III (S. 35/36) vorwiegend zu berücksichtigen ist. Im letzteren spielt die bisher nicht beobachtete Reaktion 2, die im Schema II überhaupt keine Berücksichtigung gefunden hat, eine bedeutende Rolle. Die Art der erhaltenen Reaktionsprodukte läßt sich qualitativ durch Berücksichtigung von Geschwindigkeitsunterschieden der verschiedenen, in Betracht kommenden Reaktionen der Schemata II und III erklären. Diese Überlegungen werden gestützt durch Versuche an acylierten Acyloinen, für welche in einem von der Konstitution abhängigen Ausmaß die Reaktion 2 (vgl. Schema I, S. 28) von Bedeutung ist.

Wir haben in der Mitteilung V[1] bei der Einwirkung von 1 Mol PhMgBr[3] bzw. PhLi auf 1 Mol 2,4,6-Trimethyl-p-chinolacetat die Abspaltung von Salzen der Essigsäure beschrieben. Das hierbei erhaltene Reaktionsprodukt ließ sich zwanglos mit Hilfe eines Reaktionsschemas erklären, das Zweifel an ein früher[4] postuliertes Schema II erweckte,

[1] Auszugsweise vorgetragen *(F. W.)* am XIV. Intern. Kongress f. reine und angew. Chemie, Zürich, Juli 1955. VI. Mitt.: Mh. Chem. **86**, 912 (1955). V. Mitt.: Mh. Chem. **86**, 831 (1955). Diese Arbeit wurde irrtümlich als IV. Mitt. bezeichnet.

[2] Herrn Prof. Dr. *A. Wacek* zum 60. Geburtstag in alter Freundschaft gewidmet *(F. W.)*.

[3] Ph = C_6H_5.

[4] *F. Wessely, L. Holzer* und *H. Vilcsek*, Mh. Chem. **83**, 1254 (1952).

Nr.	Reaktionspartner: $R_1-C(=O)-CHR_2$ / $OCOR_3$ (IV)		Molverhältnis		Reaktionsprodukte in % der Theorie: R_3COOH	Ausgangsmaterial	$R_1-C(=O)-CHR_2$ / Ph (V)	$R_1-C(OH)(OH)-CHR_2$ / Ph (VIc)	$R_1-C(OH)(OCOR_3)-CHR_2$ / Ph (VI)	$R_1-C(OH)-CHR_2$ / Ph, Ph (VII)	
1	IVa	PhMgBr	1 : 1	a	53	—	51,2	—	—	—	
2	IVa	„	1 : 1	—	65,5	—	63,2	—	—	—	Filtrat. d. Niederschlages
3	IVa	„	1 : (1 + 5)	—	—	—	—	16,2	—	38	Vgl. exper. Teil
4	IVa	„	1 : 6	a	—	—	—	59	—	2,1	
5	IVa	PhLi	1 : 1	a	25,2	—	27,2	—	35,4	0,26	
6	IVa	„	1 : 1	a	28,3	—	27,5	—	36,3	—	
7	IVb	PhMgBr	1 : 1	a	47,9	7,2	35,2	—	43,3	—	
8	IVb	PhLi	1 : 1	a	25,4	8,9	23,7	—	62,8	—	
9	IVc	PhMgBr	1 : 1	a	33,2	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	
10	IVc	„	1 : 1	a	36,4	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	
11	IVd	PhMgBr	1 : 1	a	26,2	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	
12	IVd	„	1 : 1	—	40,1	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	Reaktionsdauer 5 Stdn.
13	IVe	PhMgBr	1 : 1	a	14,3	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	
14	IVf	PhMgBr	1 : 1	a	6,7% Cl^-	80	—	—	—	—	

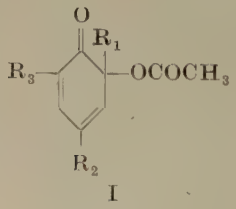
a = Standardbedingungen (siehe exper. Teil). Gilt auch für Tabelle 2 und 4.
n. b. = nicht bestimmt.
Bei den Reaktionsprodukten bedeutet „—“ nicht gefunden.

das wir für die Einwirkung eines Überschusses metallorganischer Verbindung auf Chinolacetate aufgestellt haben. Wir sahen uns also veranlaßt, uns mit der Frage nach dem Reaktionsmechanismus näher zu beschäftigen. Da man die o-Chinolacetate als Essigsäureester von α,β-ungesättigten 1,2-Ketoalkoholen, die p-Chinolacetate als Vinyloge dieser Verbindungen auffassen kann, haben wir zunächst die Reaktion metallorganischer Verbindungen mit einfach gebauten acylierten Acyloinen untersucht.

I. Über den Verlauf der Umsetzung metallorganischer Verbindungen mit acylierten Acyloinen

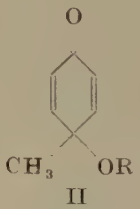
Die in der Tabelle 1 (S. 25) angeführten Acyloinderivate wurden unter standardisierten Bedingungen, die im experimentellen Teil näher beschrieben sind, mit der angegebenen Menge der metallorganischen Verbindungen umgesetzt und die Aufarbeitung so geleitet, daß die abgespaltene Säure quantitativ bestimmt werden konnte. Bei jenen Versuchen, bei denen wir von den Standardbedingungen abwichen, haben wir dies besonders angeführt. Bezüglich der Bestimmung der Reaktionsprodukte müssen wir bemerken, daß die erhaltenen Werte Minimalwerte darstellen, da wir zur Auflösung der Reaktionsgemische nur Kristallisationsverfahren angewendet und nur die Ausbeuten an Reinstoffen bestimmt haben, was natürlich mit Verlusten verbunden sein mußte.

Formelübersicht



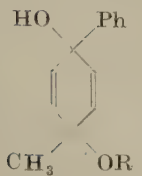
I

Ia: $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$
Ib: $R_1 = CH_3$; $R_2 = R_3 = H$



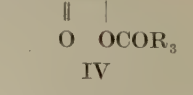
II

IIa: $R = COCH_3$
IIb: $R = H$



III

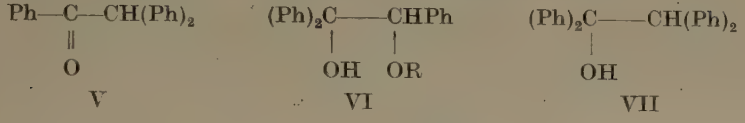
IIIa: $R = COCH_3$
IIIb: $R = H$



IV

IVa: $R_1 = R_2 = C_6H_5$; $R_3 = CH_3$
IVb: $R_1 = R_2 = R_3 = C_6H_5$
IVc: $R_1 = C_2H_5$; $R_2 = C_6H_5$; $R_3 = CH_3$
IVd: $R_1 = C_6H_5$; $R_2 = C_2H_5$; $R_3 = CH_3$
IVe: $R_1 = R_2 = C_2H_5$; $R_3 = CH_3$

IVf



V VI VII

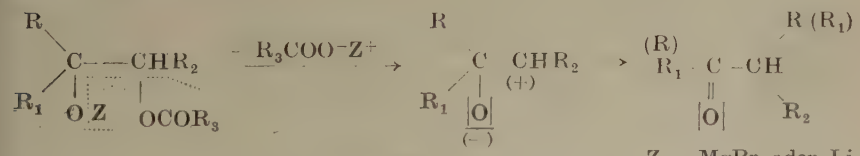
VIa: R = CH_3CO
VIb: R = C_6H_5CO
VIc: R = H

Die Bildung der Ketone vom Typus R_1—CO—CHR_2Ph (V, Tab. 1) erklärt sich durch Abspaltung des Säureanions aus den durch die *Reaktion 1* (vgl. Schema I) entstehenden 1,2-Additionsprodukten (VI Z) und anschließende Wanderung des Phenylanions. Das wurde sichergestellt durch Einwirkung von PhMgBr auf VIa unter den Standardbedingungen. Die erhaltenen Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2

Nr.	Reaktionspartner		Molverhältnis		CH_3COOH	Ausgangsmaterial	Ph—CO—$CHPh_2$
					in % der Theorie		
15	VIa	PhMgBr	1 : 1	a	45,4	32,2	42,4
16	VIa	PhLi	1 : 1	a	23,6	51,8	21,8

Diese *Reaktion 2* ist formal eine Pinakolinumlagerung[5]. Sie läßt sich in der ersten Stufe aber wohl besser als eine Alkylspaltung eines Esters beschreiben:

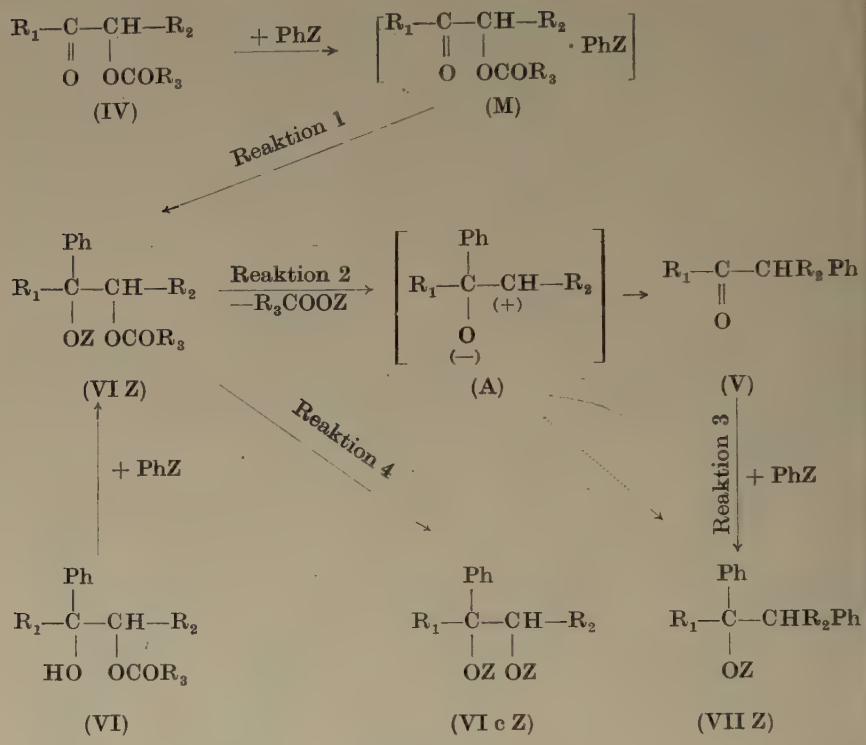


Z = MgBr oder Li

In dem folgenden Schema I (S. 28) sind *alle Reaktionen*, die wir bei der Einwirkung von metallorganischen Verbindungen auf acylierte Acyloine zu berücksichtigen haben, zusammengefaßt.

Wir müssen die Annahme machen, daß die Bildung des 1,2-Additionsproduktes VI Z über ein labiles Primäraddukt M erfolgt, das sich sehr rasch bildet.

[5] Vgl. die neue Arbeit über die durch Säuren katalysierte Pinakolinumlagerung des Benzoins von *C. J. Collins*. J. Amer. Chem. Soc. **77**, 5517 (1955).



Schema I

Dafür sprechen neben Angaben der Literatur[6] auch eigene Versuche: einerseits ist bereits 5 Min. nach dem Vermischen äquimolekularer Mengen von ätherischer PhMgBr- und Benzoinacetatlösung kein reaktionsfähiges PhMgBr durch den *Gilman*-Test[7] nachweisbar; es reagiert auch das metallorganische Reagens zu diesem Zeitpunkt nicht mehr mit CO_2. Anderseits werden aber bei der Hydrolyse des Reaktionsgemisches 63% des eingesetzten Benzoinacetates zurückerhalten (vgl. Vers. 17, Tabelle 3). Eine genaue, begründete Formulierung dieses Stoffes M ist derzeit nicht gegeben. Wir verweisen hier auf eine solche von *M. S. Kharasch* und *O. Reinmuth*[8], die einen „Quasi-6-Ring" als erstes labiles Primäraddukt formulieren.

Die Bildung der substituierten Äthanole vom Typus $R_1PhC(OH)CHR_2Ph$ (VII, Tab. 1) erklärt sich durch eine normale Addition der metallorganischen Verbindungen an die Ketogruppe des durch die *Reaktionen 1 und 2* gebildeten Ketons (V) *(Reaktion 3)*.

[6] *J. Leroide*, C. r. acad. sci., Paris **148**, 1611 (1909). — *E. Fischer* und *K. Hess*, Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 912 (1912). — *H. Gilman* und *R. G. Jones*, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 1243 (1940).

[7] *H. Gilman* und *L. Heck*, Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 1379 (1929).

[8] Grignard-Reactions of nonmetallic Substances, S. 142. New York. 1954.

Dann ist noch der Angriff der metallorganischen Verbindungen an der Estergruppe der Verbindung VI Z unter Bildung von VI c Z zu berücksichtigen *(Reaktion 4)*, wie die Bildung des Triphenyläthylenglykols (IV c) bei den Versuchen 3 und 4 (Tabelle 1) zeigt.

Die *Menge der erhaltenen Reaktionsprodukte* wird abhängen müssen von dem Verhältnis der betreffenden Reaktionsgeschwindigkeiten (Geschwindigkeitskonstanten) der Reaktionen 1 bis 4.

Es wäre daher notwendig, quantitative Angaben über die Geschwindigkeiten der angeführten Reaktionen zu machen, um sie in Beziehung zu der Konstitution der betreffenden Ausgangsmaterialien und der Art und Menge der erhaltenen Reaktionsprodukte bringen zu können. Die Verhältnisse liegen aber sehr kompliziert.

Eine Durchsicht der Literatur über *Grignard*-Reaktionen zeigt, daß keine quantitativen Versuche über die Geschwindigkeit der Reaktionen *eines Grignard*-Reagens mit *verschiedenen* additionsfähigen Systemen vorliegen. *M. S. Kharasch* und *J. H. Cooper*[9] haben die relativen Geschwindigkeiten der Einwirkung von PhMgBr auf Gemische von Aldehyden und Ketone studiert. Von *C. E. Entemann jr.* und *J. R. Johnson*[10] wurde auf ein Gemisch von zwei reaktionsfähigen Stoffen PhMgBr einwirken gelassen und durch Bestimmung der relativen Ausbeute Aussagen über die relative Geschwindigkeit gemacht. Die beiden letzteren Autoren kommen zu folgender Reihe abnehmender Reaktionsgeschwindigkeit:

$PhCHO$, $PhCOCH_3$, $PhNCO$, $PhCOF$, $PhCOPh$, $PhCOCl$, $PhCOBr$, $PhCOOC_2H_5$, $PhCN$.

Wenn man auf Grund der Angaben der amerikanischen Autoren annehmen kann, daß $k_1 > k_4$, als erstes Reaktionsprodukt bei der Einwirkung von PhMgBr auf Benzoinacetat also überwiegend das Monoacetat des Triphenyl-äthylenglykols entsteht, so kann die Reaktion von diesem Stoff in zwei Richtungen weiterführen. Es folgt jetzt entweder die Reaktion 2 oder die Essigsäuregruppierung reagiert mit dem *Grignard*-Reagens nach Reaktion 4 unter Bildung von $Ph_2C(OH)—CH(OH)Ph$ (VI c). Ferner ist noch die Reaktion 3 zu berücksichtigen. Wir haben also wegen der auch noch in anderer Hinsicht zu erwartenden Schwierigkeiten keine quantitativen Messungen angestellt, sondern uns mit einer halbquantitativen Untersuchung begnügt.

Gewisse Aussagen über die Geschwindigkeiten der Reaktion 1 und 2 kann man auf Grund der folgenden Versuche machen: Es wurde Benzoinacetat mit 1 Mol PhMgBr bei 0° verschiedene Zeiten stehen gelassen. Dann haben wir hydrolysiert und einerseits die Menge der gebildeten Essigsäure, anderseits bei Vers. Nr. 17 die des Triphenyl-äthylenglykolmonoacetats und des nicht umgesetzten Benzoinacetats bestimmt. Aus den Zahlen der folgenden Tabelle 3 geht hervor, daß $v_1 > v_2$ sein muß.

[9] J. Org. Chem. **10**, 46 (1946).
[10] J. Amer. Chem. Soc. **55**, 2900 (1933).

Tabelle 3

Reaktion von 0,01 Mol IVa mit 0,01 Mol PhMgBr bei 0° C

Nr.	Reaktionsdauer	% d. Th. abgesp. Essigsäure	
17	5 Min.	4,98	11,5% VIa 63% IVa (Ausgangsmaterial)
18	15 „	6,23	
19	1 Std.	7,78	
20	3 Stdn. 05 „	9,50	
21	9 „	16,45	
22	24 „	27,43	

Man wird aber damit rechnen können, daß mit einem Überschuß von *Grignard*-Reagens auch die Reaktion 4 zum Zuge kommt, die beim Arbeiten mit äquimolekularen Mengen nach den Angaben der amerikanischen Autoren gegen Reaktion 1 zurücktritt. In diese Richtung weisen auch die Versuche 3 und 4 (Tabelle 1).

Beim *Versuch 3* wurde abweichend von unseren Standardbedingungen zunächst 1 Mol PhMgBr zu 1 Mol Benzoinacetat zugesetzt und anschließend 30 Min. am Rückfluß gekocht (1. Reaktionsphase). Nach dem Erkalten wurden weitere 5 Mole PhMgBr zugefügt und wieder erhitzt (2. Reaktionsphase). Wir erhielten hier, wie leicht einzusehen ist, andere Reaktionsprodukte, als wenn nur mit 1 Mol PhMgBr umgesetzt wurde (vgl. Vers. 1 und 2 der Tabelle 1): Das 1,1,2,2-Tetraphenyl-äthanol VII (38% Ausbeute) entsteht hierbei in der 2. Reaktionsphase durch die Reaktion 3 aus dem in der Reaktionsphase 1 nach der Reaktion 2 gebildeten ω,ω-Diphenyl-acetophenon[11]. Daneben entsteht in der 2. Reaktionsphase noch das Triphenyl-äthylenglykol VIc (16,2% Ausbeute), das zu erwarten ist, wenn nach erfolgter 1,2-Addition (Reaktion 1) die Estergruppierung nach Reaktion 4 reagiert.

Beim *Versuch 4* haben wir 6 Mole PhMgBr ohne Unterbrechung unter Standardbedingungen zugesetzt und das Triphenyl-äthylenglykol VIc mit 59% Ausbeute erhalten, während das 1,1,2,2-Tetraphenyl-äthanol VII nur in einer Ausbeute von 2,1% gefunden wurde. Das kann so erklärt werden, daß die Geschwindigkeit der Acetatabspaltung (Reaktion 2) bei einem Überschuß des *Grignard*-Reagens kleiner ist als die der Reaktion mit der Estergruppe nach Reaktion 4.

Bei den *Versuchen 5 und 6* wurde die Einwirkung von 1 Mol PhLi auf Benzoinacetat untersucht. Hier zeigt sich ein Unterschied gegenüber den Versuchen mit 1 Mol PhMgBr. Neben dem in kleinerer Menge erhaltenen ω,ω-Diphenyl-acetophenon V (27,2%) entstand auch das

[11] Vgl. *A. Orechow*, Bull. soc. chim. France [4] 25, 188 (1919).

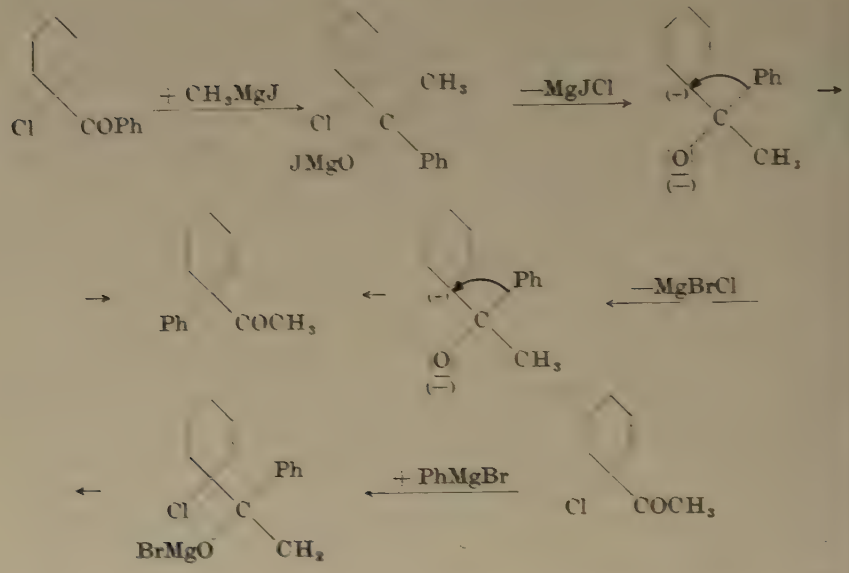
Monoacetat des Triphenyl-äthylenglykols VIa (35,4%). Die Auffindung dieses Stoffes deutet zusammen mit der kleineren Menge abgespaltener Essigsäure (25,2 bzw. 28,3%) darauf hin, daß bei Verwendung von PhLi die Acetatabspaltung (Reaktion 2) aus dem 1.2-Additionsprodukt unter Bildung des ω,ω-Diphenyl-acetophenons langsamer erfolgt als bei dem Einsatz von PhMgBr, was auch in guter Übereinstimmung mit den in Tabelle 2 mitgeteilten Versuchen steht. Diese Abnahme der Acetatspaltung beruht also auf einer Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit v_2 im Falle der Lithiumverbindung gegenüber v_2 im Falle der MgBr-Verbindung.

Auch die Art des Acylrestes, mit dem das Benzoin verbunden ist, beeinflußt die Zusammensetzung der Reaktionsprodukte. Bei dem *Versuch 7* tritt mit PhMgBr die Reaktion 2 stärker zurück als bei dem entsprechenden Versuch 1, dafür gelang uns die Isolierung des Triphenyl-äthylenglykol-monobenzoats (VIb). Mit PhLi im *Versuch 8* zeigt sich hingegen im Vergleich mit dem Versuch 5 keine Abnahme der Abspaltung des Säurerestes, jedoch gelang uns auch hier wohl wegen der günstigeren Löslichkeitsverhältnisse eine vollständigere Erfassung des Triphenyl-äthylenglykol-monobenzoats. Die Versuche 7 und 8 zeigen also, daß v_2 sowohl von der Natur des Acylrestes (R_3) als auch von der Art der metallorganischen Verbindung abhängt.

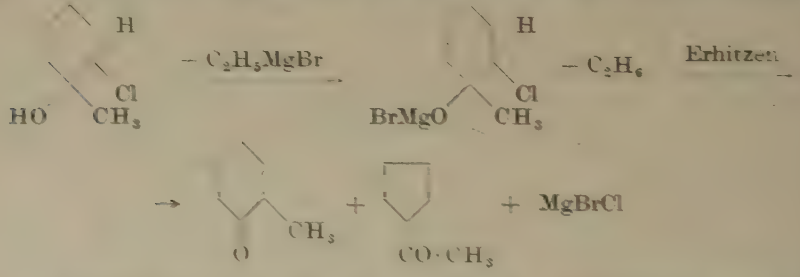
Bei den *Versuchen 9 bis 14*, bei denen uns eine Auftrennung der gebildeten öligen Reaktionsprodukte nicht gelang und wir uns nur auf die Bestimmung der abgespaltenen Essigsäure beschränkt haben, zeigte sich eine starke konstitutionelle Abhängigkeit dieser Werte. Es liegt jedoch noch nicht genügend Versuchsmaterial vor, um den Einfluß von R_1 und R_2 auf die einzelnen Reaktionsgeschwindigkeiten zu diskutieren.

Bei der Durchsicht der Literatur fanden wir eine Reaktion, die sehr große Ähnlichkeit mit der von uns untersuchten zeigt. Schon vor längerer Zeit haben *R. Roger* und *A. McGregor*[12] die Einwirkung von PhMgBr auf Desylchlorid (IVf), das man als Ester des HCl mit Benzoin auffassen kann, untersucht. Sie fanden als Reaktionsprodukte ω,ω-Diphenylacetophenon V und 1.1,2,2-Tetraphenyl-äthanol VII. Es gibt auch noch andere Beispiele[13] von α-Chlorketonen, die eine analoge Reaktion zeigen. Es seien nur einige erwähnt. So hat *O. Sackur*[14] gezeigt, daß bei der Einwirkung von CH_3MgJ auf das 1-Chlor-1-benzoyl-cyclohexan und von PhMgBr auf das 1-Chlor-1-acetyl-cyclohexan die gleiche Verbindung das 1-Acetyl-1-phenyl-cyclohexan entsteht. Das ist ohne Schwierigkeiten mit einem Reaktionsmechanismus zu erklären, der dem von uns aufgestellten völlig analog ist und der auch von *T. A. Geissmann* und *R. I. Akawie*[15] ähnlich wie von uns formuliert wurde:

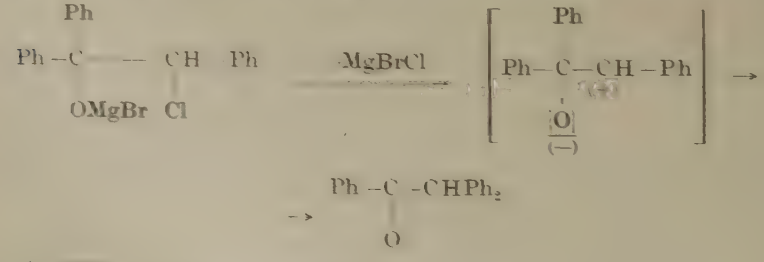
[12] J. Chem. Soc. London **1934**, 1850.
[13] *M. S. Kharasch* und *O. Reinmuth*, l. c. S. 181—188.
[14] C. r. acad. sci., Paris **208**, 1092 (1939).
[15] J. Amer. Chem. Soc. **73**, 1993 (1951).



Mit den in der Tabelle 2 angeführten Versuchen im Einklang steht der Befund von *M. Tiffeneau*[16], der festgestellt hat, daß die folgende Reaktion eintritt:



Wir haben uns etwas mit der Reaktion des Desylchlorids (IVf) mit PhMgBr befaßt, um etwas über die Geschwindigkeit der Reaktion:



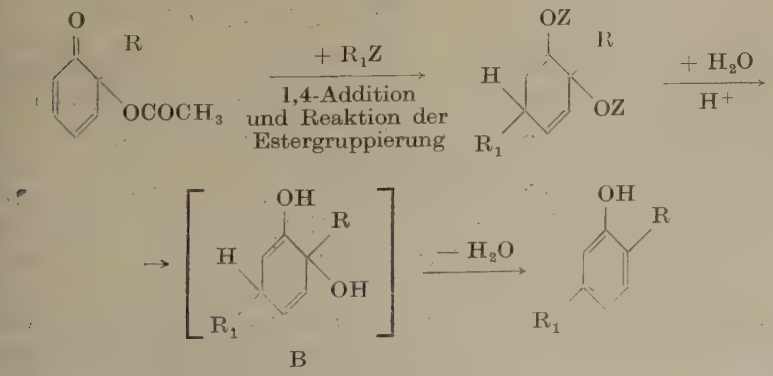
[16] *M. S. Kharasch* und *O. Reinmuth*, l. c. S. 186.

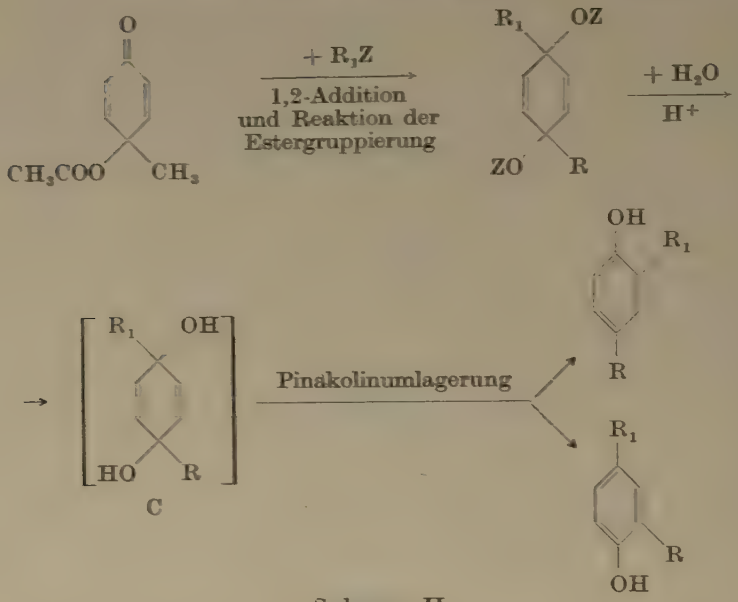
die analog der Reaktion 2 ist, zu erfahren. Läßt man bei 0° eine ätherische Lösung von Desylchlorid mit einer solchen von PhMgBr stehen, so ist auch bei längerer Einwirkungszeit die Abspaltung des Cl-Ions nicht nachweisbar. Auch wenn man bei höherer Temperatur unter den gleichen Bedingungen arbeitet, unter welchen wir beim Benzoinacetat die Abspaltung von 53% Essigsäure fanden, konnten wir nur eine Abspaltung von 6,7% Cl^- beobachten. Man kann aber auf Grund dieser Versuche noch nicht mit Sicherheit behaupten, daß die Abspaltung von Cl^- nach der Reaktion 2 langsamer als die des Acetations erfolgt, weil auch die Reaktion 1 beim Desylchlorid langsamer als beim Benzoinacetat zu erfolgen scheint. Aus einer Reaktionslösung, in der äquimolekulare Mengen Desylchlorid und PhMgBr 20 Stdn. bei 0° belassen wurden, konnten 92% unverändertes Desylchlorid zurückgewonnen werden.

II. Über den Verlauf der Umsetzung metallorganischer Verbindungen mit o- und p-Chinolacetaten

In den ersten Arbeiten[4] über die Einwirkung metallorganischer Verbindungen auf die Acetate der o- und p-Chinole, in welchen wir uns nur für die Art der gebildeten Reaktionsprodukte interessierten, haben wir mit 5 Molen der metallorganischen Verbindung auf 1 Mol des Chinolacetats gearbeitet, weil wir neben der CO-Gruppe des Chinols auch die $—OCOCH_3$-Gruppe in Reaktion bringen zu müssen glaubten.

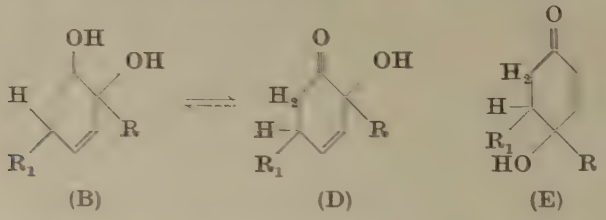
Die erhaltenen Reaktionsprodukte ließen sich aus den o-Verbindungen durch eine 1,4-Addition, die aus den p-Verbindungen durch eine 1,2-Addition an das konjugierte System —C=C—C=O erklären. Dabei hatten wir, weil mit einem Überschuß der *Grignard*-Verbindung gearbeitet wurde, angenommen, daß die $—OCOCH_3$-Gruppe in der normalen Weise mit der metallorganischen Verbindung reagiert hätte. So kamen wir zu folgenden Formulierungen:





Schema II

Von den in die Klammer gesetzten Stoffen B und C haben wir solche vom Typus B nie isoliert, obwohl diese Verbindungen in ihrer tautomeren Ketolform D stabil sein müßten und die Abspaltung von Wasser aus der 1,4-Stellung nicht spontan eintreten sollte. Für diese Auffassung sprechen die früher[1] mitgeteilten Versuche mit den freien p-Chinolen, bei denen



(B) (D) (E)

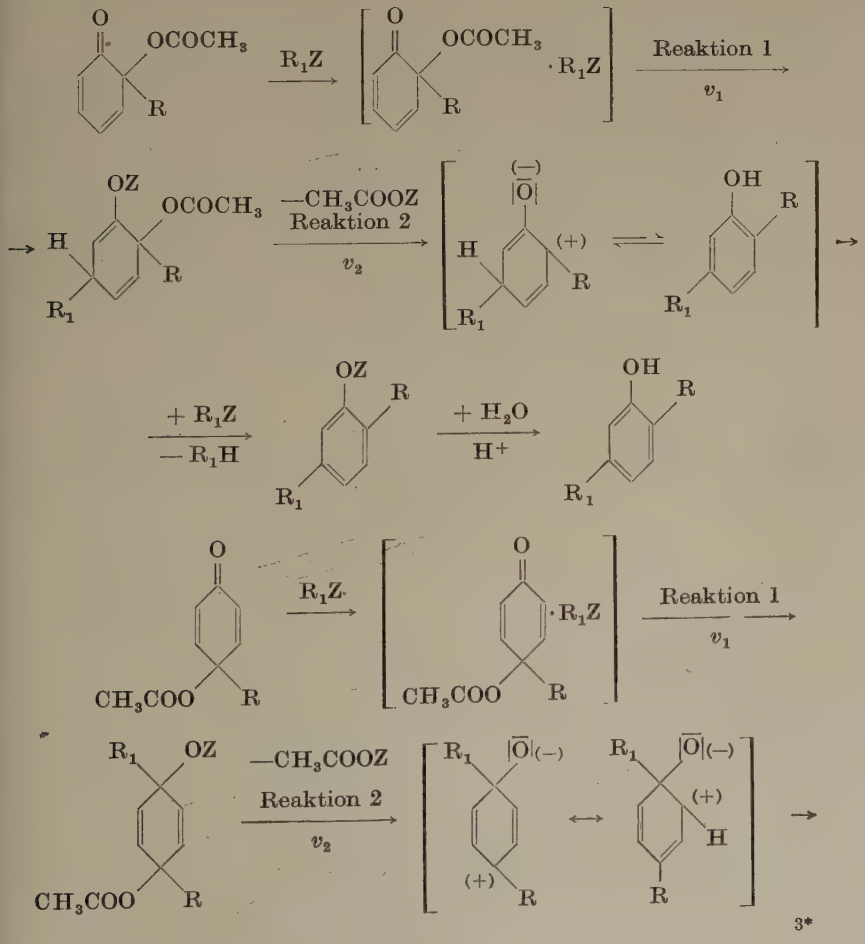
Verbindungen vom Typus E erhalten wurden, die sich als stabile Körper erwiesen und erst bei energischer Behandlung mit Acetylchlorid und Acetanhydrid unter Wasserabspaltung in Phenole übergehen.

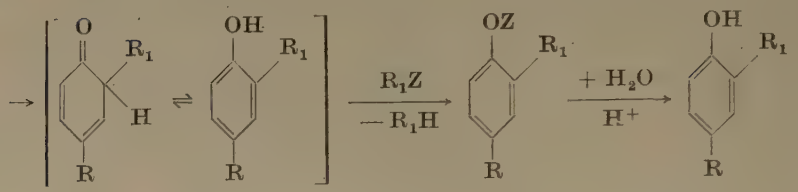
Von den Verbindungen des Typus C haben wir nur einen Vertreter als sehr instabile Verbindung fassen können. Das 1-Methyl-4-phenyl-cyclohexadien-(2.5)-diol-(1.4) (IIIb) entstand bei der Einwirkung von PhLi auf 4-Methyl-p-chinolacetat (IIa). Sonst erhielten wir, wenn wir vom 2.4.6-Trimethyl-p-chinolacetat[1] absehen, immer nur Phenole.

Es war, wie eingangs schon erwähnt, gerade die Untersuchung der Reaktion des letztgenannten Chinolacetats mit PhMgBr bzw. PhLi, die

uns an die Richtigkeit oder genauer an der alleinigen Gültigkeit des Schemas II zweifeln ließ. Bei der näheren Untersuchung dieser Reaktionen hatten wir nach Addition der metallorganischen Verbindung an die CO-Gruppe (1,2-Addition gemäß Reaktion 1) die Abspaltung des Acetations gemäß Reaktion 2 beobachtet. Dieser Befund legte den Verdacht nahe, daß diese unseres Wissens nicht beobachtete Reaktion auch bei anderen Chinolacetaten eintritt und daß damit das Schema II durch das im folgenden vorgeschlagene Schema III zu ersetzen bzw. zu ergänzen wäre. Insbesondere haben uns darin unsere oben erwähnten Untersuchungen an den acylierten Acyloinen bestärkt.

Im Schema II wurde die von uns jetzt an dem Benzoinacetat und dem 2,4,6-Trimethyl-p-chinolacetat sichergestellte Reaktion 2 (Schema I) überhaupt nicht berücksichtigt. Wenn wir das Schema II von unserem





Schema III

neuen Gesichtspunkt aus diskutieren, so kann es nur zutreffen, wenn nach oder gleichzeitig mit der Addition der metallorganischen Verbindung an die CO-Gruppe der p-Chinolacetate bzw. an das konjugierte —C=C—C=O-System der o-Chinolacetate, Reaktion 4, die normale Reaktion der Estergruppe mit überschüssigem metallorganischem Reagens eintritt. Es müßte also $v_2 \ll v_4$ sein und bei den nach Schema II reagierenden Chinolacetaten bei geeigneter Reaktionsführung die Auffindung von *Essigsäure auszuschließen* sein.

Beim Schema III, in dem die Reaktion 2 Berücksichtigung findet, muß $v_2 > v_4$ sein, das heißt aus den Additionsprodukten die Acetatabspaltung (Reaktion 2) rascher als die normale Reaktion der Estergruppe mit metallorganischer Verbindung (Reaktion 4) erfolgen. Bei den nach Schema III verlaufenden Reaktionen ist also bei geeigneter Reaktionsführung die Auffindung von *Essigsäure zu erwarten.*

Die Reaktion 3 des Schemas I kann natürlich nur bei solchen Chinolacetaten eintreten, bei denen die Reaktion 2, wie im Falle des 2,4,6-Trimethyl-p-chinolacetats, zu einem Cyclohexanonderivat führt, das seinerseits nochmals additionsfähig ist[1].

Zur Entscheidung der Frage, ob die Reaktion nach Schema II oder III verläuft, erscheint also die Feststellung der Abspaltung der Essigsäure geeignet. Da essigsaure Salze bei Anwendung eines Überschusses der metallorganischen Verbindung unter Bildung von Ketonen und tert. Alkoholen weiterreagieren, haben wir bei den in der folgenden Tabelle 4 angeführten Versuchen nur 1 bzw. 2 Mole der metallorganischen Verbindung auf 1 Mol des Chinolacetats einwirken gelassen und die Essigsäure durch eine geeignete Aufarbeitung quantitativ bestimmt. Wenn irgendwie angängig, haben wir auch die anderen Reaktionsprodukte quantitativ erfaßt, um eine vollständige Bilanz aufstellen zu können. Der gefundenen Essigsäuremenge muß nach dem obigen Schema III die entsprechende Quantität des zu erwartenden Phenols gegenüberstehen, was, wie die Werte der Tabelle 4 zeigen, gut erfüllt ist.

Die im allgemeinen gegen den Essigsäurewert geringere prozentuelle Ausbeute an Reaktionsprodukten erklärt sich durch Verluste bei der Aufarbeitung durch Kristallisation. Daß die Ausbeuten in den in der Tabelle 4 angeführten Fällen nie die gefundenen Essigsäuremengen

übertrifft, halten wir für einen weiteren Beweis für die Bildung dieser Phenole nach dem Schema III und halten uns auf Grund der angeführten Ergebnisse berechtigt, für die Reaktion von Mg-organischen Verbindungen mit o- und p-Chinolacetaten das Schema III als gültig anzunehmen.

Tabelle 4

Nr.	Reaktionspartner		Molverhältnis		Reaktionsprodukte in % der Theorie	
					CH_3COOH	
23	Ia	PhMgBr	1 : 2	a	81	75% Phenylmesitol
25	Ib	PhMgBr	1 : 2	a	88	81,5% 2-Methyl-5-phenyl-phenol
26	Ib	PhLi	1 : 2	a	35	Vgl. exper. Teil, S. 44
27	IIa	PhMgBr	1 : 2	a	63	59% 2-Phenyl-4-methyl-phenol
28	IIa	PhLi	1 : 1	a	29	Vgl. exper. Teil, S. 44

Es gibt aber auch Reaktionen, bei denen das Schema II eine gewisse Rolle spielt, bzw. bei denen durch dieses das unterschiedliche Verhalten verschiedener metallorganischer Verbindungen gegenüber einem bestimmten Chinolacetat erklärt werden kann. In der Mitteilung I[4] haben wir ausgeführt, daß bei der Einwirkung von *1. PhMgBr* und *2. PhLi* auf das *4-Methyl-p-chinolacetat (IIa)* verschiedene Produkte entstehen. Nach 1 entsteht das *2-Phenyl-4-methyl-phenol*, nach 2 ein sehr unstabiles Produkt, nämlich das schon erwähnte *1-Methyl-4-phenyl-cyclohexadien-(2,5)-diol-(1,4) (IIIa)*, aus dem durch eine Pinakolinumlagerung das *2-Methyl-4-phenyl-phenol* entsteht. Es war früher nicht verständlich, warum nicht auch mit PhMgBr das Diol und das diesem entsprechende Phenol entsteht.

Wir hatten damals geschrieben: „Von Interesse ist die Tatsache, daß aus dem 4-Methyl-p-chinolacetat, je nachdem, ob PhMgBr oder PhLi zur Anwendung kommt, verschiedene Phenole entstehen." Wir vermuteten, „daß die experimentellen Tatsachen auf eine Verschiedenheit im Reaktionsmechanismus in einer früheren Phase des Geschehens hindeuten und möglicherweise damit zusammenhängen könnten, daß das Diol in zwei cis-trans-isomeren, optisch-inaktiven Formen existieren kann, die z. B. bei der Einwirkung von PhMgBr und PhLi in verschiedener Menge entstehen und für die die Wasserabspaltung verschieden verlaufen könnte"[4].

Jetzt können diese Beobachtungen eine andere Erklärung finden. Für den Umsatz von PhMgBr ist, wie schon ausgeführt, nach den wenigen vorliegenden Angaben[10] anzunehmen, daß $v_1 > v_4$ ist. Es entsteht also zunächst das Additionsprodukt an die CO-Gruppe, das dann nach Reaktion 2 weiter reagiert. Es ist also unmöglich, daß das Diol entsteht.

Obwohl über die relativen Geschwindigkeiten von Li-organischen Verbindungen mit verschiedenen additionsfähigen Systemen keine Angaben vorliegen, ist die Annahme plausibel, daß sich diese wie die Mg-

organischen Verbindungen verhalten, also ebenfalls $v_1 > v_4$ ist. Wenn man jetzt die Bildung des *Diols IIIb* durch Einwirkung von PhLi auf 4-Methyl-p-chinolacetat IIa erklären will, bleibt nur die Annahme, daß in diesem Falle $v_2 < v_4$ ist. Diese Annahme wird gestützt durch die Versuche 1, 2, 5 und 6 (Tabelle 1) und die Versuche 15 und 16 (Tabelle 2). In allen diesen Fällen finden wir bei der Einwirkung von PhLi auf die betreffende Verbindung weniger Essigsäure, als wenn man PhMgBr einwirken läßt. Im Falle der Einwirkung von PhLi auf das 4-Methyl-p-chinolacetat IIa reagiert also das durch die Reaktion 1 gebildete *Monoacetat IIIa* nach Reaktion 4 unter Bildung des *Diols IIIb* weiter, bevor es durch die Abspaltung der Essigsäure zur Bildung des 2-Phenyl-4-methyl-phenols kommt.

Wir haben neuerlich versucht, durch Einwirkung von PhMgBr auf IIa die Bildung von IIIb zu erreichen. Dies schien möglich durch Schaffung von Bedingungen, unter welchen die Reaktion 4 zum Zuge kommen sollte. Es wurde also in Umkehrung der sonst angewandten Reaktionsbedingungen zu 5 Molen PhMgBr 1 Mol IIa zugesetzt, aber auch bei diesem Versuch erhielten wir nur das 2-Phenyl-4-methyl-phenol.

Einer besonderen Erörterung bedarf noch das Verhalten des *2,4,6-Trimethyl-p-chinolacetats*[5], bei dem wir sowohl mit 1 Mol PhMgBr als auch mit 1 Mol PhLi unter Abspaltung von zwei Dritteln der berechneten Menge Essigsäure identische primäre Reaktionsprodukte, nämlich das 2,4,6-Trimethyl-2-phenyl-cyclohexadien-(3,5)-on-(1), erhalten haben. In diesem Falle kann man die Versuchsergebnisse, da wir auch hier $v_1 > v_4$ annehmen müssen, nur so erklären, daß zum Unterschied von der Verbindung IIa für beide metallorganischen Verbindungen $v_2 > v_4$ ist. Dies läßt sich vielleicht durch eine elektronenabstoßende Wirkung der in Stellung 2, 4 und 6 befindlichen CH_3-Gruppen verstehen. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung der Elektronendichte an C-Atom 4, wodurch die Alkylspaltung des Esters erleichtert wird.

Experimenteller Teil

A. Darstellung der Ausgangsstoffe

Benzoinbenzoat (IVb) wurde durch Benzoylierung von Benzoin nach der Methode von *A. Einhorn* und *F. Holland*[17] in praktisch quantitativer Ausbeute dargestellt: große, farblose Kristalle aus Alkohol, Schmp. 122,5 bis 124°.

Äthyl-[α-acetoxy-benzyl]-keton (IVc) wurde durch Acetylierung des nach *M. Ferrazzi* und *J. Levy*[18] erhaltenen Äthyl-[α-hydroxy-benzyl]-ketons mit Acetanhydrid und Pyridin dargestellt: 11 g Äthyl-[α-hydroxy-benzyl]-keton, 35 ml Acetanhydrid, 2 ml Pyridin wurden 2 Stdn. am Rückfluß gekocht und 12 Stdn. bei Zimmertemp. belassen. Nach der üblichen Aufarbeitung

[17] Ann. Chem. **301**, 95 (1898).
[18] Bull. soc. chim. France [4] **37**, 1249 (1925).

erhielten wir ein gelbes Öl, das durch Destillation gereinigt wurde (Sdp.$_{12}$: 143 bis 145°). $n_D^{28} = 1{,}5025$. $d_4^{22,5} = 1{,}0813$. Molrefraktion: Ber. 55,84. Gef. 55,99.

$C_{12}H_{14}O_3$. Ber. C 69,87, H 6,84. Gef. C 70,53, H 6,94.

Sehr leicht löslich in Äther, Alkohol, Methanol, Benzol und Aceton; wenig löslich in Petroläther; praktisch unlöslich in Wasser.

x-Acetoxy-butyrophenon (IVd): Das Gemisch aus 20 g Butyrophenon[19] und 60 g Pb-Tetraacetat wurden langsam auf 135° gebracht. Nach Beendigung der bei dieser Temperatur einsetzenden exothermen Reaktion wurde die Temperatur eine weitere $^1/_2$ Std. auf 135° gehalten. Das ausgekühlte Reaktionsgemisch haben wir in 350 ml Wasser gegossen, ausgeäthert und in üblicher Weise aufgearbeitet. Die Destillation des Ätherrückstandes lieferte neben unverändertem Butyrophenon 9,5 g (= 34% d. Th.) α-Acetoxy-butyrophenon (Sdp.$_{10}$: 140 bis 141°). $n_D^{20} = 1{,}5124$. $d_4^{20} = 1{,}0997$. Molrefraktion: Ber. 55,84. Gef. 56,27.

$C_{12}H_{14}O_3$. Ber. C 69,87, H 6,84. Gef. C 70,25, H 6,82.

Propioinacetat (IVe): 25 g rohes Propioin[20], 75 ml Essigsäureanhydrid, 1,5 ml Pyridin wurden nach mehrtägigem Stehen bei Zimmertemp. in der bekannten Weise aufgearbeitet. Bei der Destillation im N_2-Strom erhielten wir ein gelbliches Öl, das durch wiederholte Destillation gereinigt wurde (Sdp.$_9$: 76 bis 82°). Ausbeute 11 g (= 29% d. Th.). $n_D^{20} = 1{,}4221$; $d_4^{20} = 0{,}9823$; Molrefraktion: Ber. 40,78. Gef. 40,91.

$C_8H_{14}O_3$. Ber. C 60,72, H 8,92. Gef. C 60,88, H 8,84.

Sehr leicht löslich in Äther, Alkohol, Methanol, Benzol und Aceton; mäßig löslich in Petroläther; sehr wenig löslich in Wasser.

B. Allgemeines

Die Umsetzung der Chinolacetate und acylierten Acyloine mit Phenylmagnesiumbromid bzw. Phenyllithium erfolgte in der von *F. Wessely, L. Holzer, F. Langer, E. Schinzel* und *H. Vilcsek*[1] beschriebenen Apparatur. Zu der Lösung des Ausgangsmaterials in absol. Äther wurde unter Rühren und Eiskühlung im N_2-Strom aus einer automatischen Bürette die gestellte ätherische Lösung der metallorganischen Verbindung tropfenweise zugesetzt. Bei den einzelnen Versuchen wird die Menge des Ausgangsmaterials, der metallorganischen Verbindung und das Äthervolumen angegeben. Wenn nicht besonders vermerkt, haben wir nach der Beendigung des Zusatzes des metallorganischen Reagens das Reaktionsgemisch 15 Min. am Rückfluß erwärmt und anschließend unter Eiskühlung mit überschüssiger 1 m Phosphorsäure zersetzt. Nach der Abtrennung der wäßr. Phase wurde diese nochmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden erschöpfend mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt, nochmals mit Wasser gewaschen und, wie bei den einzelnen Versuchen angegeben, aufgearbeitet.

Die wäßrigen Phasen haben wir vereinigt, mit H_3PO_4 auf pH = 1 bis 2 gebracht und mit Wasserdampf destilliert. Die im Destillat enthaltene Essigsäure wurde durch Titration mit 0,1 n NaOH ermittelt.

[19] Dargestellt nach *G. Perrier*, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 815 (1900).

[20] *B. B. Corson, W. Benson* und *T. Goodwin*, J. Amer. Chem. Soc. **52**, 3988 (1930). — *J. Snell* und *S. Mc Elvain*, J. Amer. Chem. Soc. **53**, 752 (1931).

War durch gute Wasserlöslichkeit des Ausgangsmaterials eine Verfälschung des Essigsäurewertes durch Verseifung des noch vorhandenen Ausgangsmaterials während der Wasserdampfdestillation zu befürchten, haben wir vor dieser die vereinigten wäßrigen Phasen bikarbonatalkalisch gemacht und mit Äther extrahiert.

C. Spezielles

I. Acylierte Acyloine

Benzoinacetat[21] (IVa): *Umsetzung mit*

a) 1 Mol Phenylmagnesiumbromid: 5,08 g IVa (= 0,02 Mole), 120 ml absol. Äther, 0,02 Mole Phenylmagnesiumbromid. Gef. Essigsäure: 0,0106 Mole (= 53% d. Th.).

Aus dem Abdampfrückstand der äther. Lösung schied sich nach mehrtägigem Stehen eine weiße, kristallisierte Substanz ab, welche nach dem Umlösen aus Alkohol als ω,ω-Diphenyl-acetophenon (V) (Schmp. 134,5 bis 135,5°) durch Mischschmp. mit einem Vergleichspräparat[22] identifiziert werden konnte. Ausbeute 2,79 g (= 51,2% d. Th.).

Wurde bei einem *weiteren Versuch* der bei der Einwirkung des PhMgBr auf IVa gebildete Niederschlag abfiltriert und unter Äther gesondert vom Filtrat mit 1 m H_3PO_4 zersetzt, fanden wir 53,3% Essigsäure. Bei der Zersetzung des Filtrats erhielten wir noch weitere 12,2% Essigsäure. Gesamte Essigsäuremenge: 65,5% d. Th. Dieser (gegenüber 53% d. Th. — siehe oben) etwas höhere Essigsäurewert ist wahrscheinlich auf eine durch die Filtration bedingte längere Reaktionszeit zurückzuführen.

b) 6 Molen Phenylmagnesiumbromid: Zu 2,54 g IVa (= 0,01 Mol) in 60 ml absol. Äther gelöst, wurde 0,01 Mol Phenylmagnesiumbromid unter den allgemeinen Arbeitsbedingungen zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend *30 Min.* am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten haben wir noch weitere 0,05 Mole Phenylmagnesiumbromid innerhalb 40 Min. zutropfen gelassen und noch 15 Min. am Rückfluß gekocht.

Der Abdampfrückstand der äther. Lösung schied farblose Kristalle aus, die durch Digerieren mit Chloroform von anhaftendem Öl befreit werden konnten: Verb. VII, Schmp. 231 bis 232,5°, Mischschmp. mit Vergleichspräparat[11] ohne Depression. Ausbeute 1,32 g (= 38% d. Th.).

Die Mutterlauge von VII wurde abgedampft und der Abdampfrückstand mit wenig Benzol und Äther angerieben. Nach mehrtägigem Stehen im Eisschrank fallen farblose Kristalle der Verbindung VIc an: Schmp. 161 bis 162,5°, Mischschmp. mit Vergleichspräparat[23] 160 bis 162°. Ausbeute 0,47 g (= 16,2% d. Th.).

Beim Zusatz der metallorganischen Verbindung *unter den allgemeinen Arbeitsbedingungen (ohne Unterbrechung)* zeigte unser Reaktionsgemisch eine andere Zusammensetzung: Aus dem Abdampfrückstand der äther. Lösung schied sich VIc ab, das nach dem Waschen mit wenig eiskaltem Äther einen Schmp. von 160,5 bis 162° zeigte. Ausbeute 1,71 g (= 59% d. Th.).

Durch Behandlung der vom Äther befreiten Mutterlauge von VIc mit Chloroform erhielten wir 0,11 g VII (= 2,1% d. Th.). Schmp. 231,5 bis 232°. Mischschmp. 232 bis 233°.

[21] *A. Francis* und *C. Keane*, J. Chem. Soc. London **1911**, 346.
[22] *M. Tiffeneau*, C. r. acad. sci., Paris **146**, 31 (1908).
[23] *S. F. Acree*, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 2762 (1904).

c) 1 Mol Phenyllithium: 5,08 g IVa (= 0,02 Mole), 120 ml absol. Äther, 0,02 Mole Phenyllithium. Gef. Essigsäure: 0,00504 Mole (= 25,2% d. Th.).

Aus der äther. Lösung schied sich nach dem Zersetzen mit 1 m H_3PO_4 eine farblose, kristallinische Verbindung vom Schmp. 220 bis 221° aus, der auf Grund ihrer Bildungsweise, ihres Schmp., ihres Verhaltens gegenüber metallorganischen Verbindungen und verd. wäßr. Laugen (siehe unten) die Konstitution VIa zukommt[24].

Die nach der Abtrennung von VIa verbleibende Ätherlösung wurde abgedampft und der teilweise kristallisierte Rückstand mit wenig kaltem Äther in einen öligen Anteil A und ein Kristallisat B getrennt.

Aus B wurde durch fraktionierte Kristallisation aus Benzol als schwerstlöslicher Anteil eine weitere Menge VIa, Gesamtausbeute 2,35 g (= 35,4% d. Th.), erhalten. In den vereinigten Mutterlaugen von VIa wurde nach dem Einengen und Zusatz von Chloroform VII, Schmp. 224 bis 231°, Mischschmp. 228 bis 231°, zur Kristallisation gebracht. Ausbeute 0,036 g (= 0,26% d. Th.).

Der nach der Abtrennung von VII und dem Vertreiben des Lösungsmittels verbleibende Rückstand lieferte nach Umlösen aus Äthanol 1,48 g V (= 27,2% d. Th.), Schmp. 129 bis 131°, Mischschmp. 131 bis 134°.

A wurde der Destillation unterworfen. Bei einer Badtemp. von 80 bis 100°/0,05 Torr fiel ein gelbes, leicht bewegliches Öl an, aus dem mit Hilfe des 2,4-Dinitro-phenylhydrazins 0,49 g (= 8,2% d. Th.) des Acetophenon-2,4-dinitro-phenylhydrazons vom Schmp. 239 bis 241° (aus Alkohol), Mischschmp. 239 bis 241°, abgetrennt werden konnten.

Bei einer *Wiederholung des Versuches* wurden bei gleicher Aufarbeitung 0,00566 Mole (= 28,3% d. Th.) Essigsäure, 1,50 g (= 27,5% d. Th.) V, 2,40 g (= 36,3% d. Th.) VIa erhalten. Acetophenon konnte qualitativ nachgewiesen werden.

Verseifung der Verb. VIa: 44,8 mg VIa, 5 ml 0,1 n NaOH, 10 ml Äthanol wurden 75 Min. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit 0,1 n HCl die nicht verbrauchte NaOH zurückgemessen. Der gefundene Verbrauch an 0,1 n NaOH betrug 1,345 ml, dem ein Äquivalentgewicht von 333,1 entspricht, während sich für die Verbindung VIa ein solches von 332,14 berechnet.

Die austitrierte Lösung schied beim Stehen über Nacht farblose Kristalle aus, die sich auf Grund des Schmp. und Mischschmp. als VIc erwiesen.

Triphenyl-äthylenglykol-monoacetat (VIa): *Umsetzung mit*

a) 1 Mol PhMgBr: 1,14 g VIa (= 0,0045 Mole) in 150 ml absol. Äther suspendiert, 0,0045 Mole Phenylmagnesiumbromid. Gefundener Essigsäurewert: 0,00204 Mole (= 45,4% d. Th.).

Nach der Zersetzung mit 1 m H_3PO_4 verblieben in der äther. Phase farblose Kristalle, die sich nach einmaligem Umlösen aus Benzol auf Grund des Schmp. und Mischschmp. als mit dem Ausgangsmaterial VIa identisch erwiesen (0,18 g). Aus der benzolischen Mutterlauge konnte durch Einengen 0,09 g V erhalten werden.

Die nach dem Abtrennen des obengenannten Kristallisats (VIa, V) verbliebene Ätherlösung lieferte nach dem Einengen weitere 0,15 g VIa (Gesamtausbeute 32,2% d. Th.). Der Ätherrückstand erwies sich in der Hauptmenge als V, das durch Behandeln mit wenig Äther rein erhalten werden konnte. Gesamtausbeute an V: 0,52 g (= 42,4% d. Th.).

[24] Vgl. *E. Paterno* und *G. Forli-Forti*, Gazz. chim. ital. **40 II**, 333, 339 (1910).

b) 1 Mol Phenyllithium: 2,40 g VIa (= 0,00726 Mole) in 150 ml absol. Äther suspendiert, 0,00726 Mole Phenyllithium. Gef. Essigsäure: 0,001711 Mole (= 23,6% d. Th.).

Nach der Zersetzung mit n H_3PO_4 erhielten wir durch Aufarbeitung wie oben 1,24 g (= 51,8% d. Th.) Ausgangsmaterial VIa und 0,43 g (= 21,8% d. Th.) V.

Benzoinbenzoat (IVb): *Umsetzung mit*

a) 1 Mol Phenylmagnesiumbromid: 6,33 g IVb (= 0,02 Mole) in 120 ml absol. Äther suspendiert, 0,02 Mole Phenylmagnesiumbromid. Nach der Zersetzung mit 1 m H_3PO_4 wurde die wäßr. Phase mit sirupöser H_3PO_4 auf pH = 1 bis 2 gebracht, mit Äther extrahiert und verworfen. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mehrmals mit ges. $NaHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt und wie weiter unten beschrieben aufgearbeitet.

Die Bikarbonatauszüge wurden mit sirup. H_3PO_4 stark angesäuert, wobei sich 0,81 g Benzoesäure abschieden. Durch Ätherextraktion konnten noch weitere 0,36 g Benzoesäure erhalten werden. Gefundene Benzoesäure: 1,17 g (= 47,9% d. Th.).

Die durch starkes Einengen der vereinigten Ätherlösungen abgeschiedenen farblosen Kristalle haben wir nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol durch Schmp. und Mischschmp. mit IVb als Ausgangsmaterial identifiziert. Ausbeute 0,456 g (= 7,2% d. Th.). Der durch das vollständige Vertreiben der Lösungsmittel aus den vereinigten Mutterlaugen erhaltene kristalline Rückstand wurde in heißem Benzol gelöst, aus welchem nach mehrwöchigem Stehen 3,42 g VIb (= 43,3% d. Th.) vom Schmp. 234 bis 234,5° auskristallisierten, über deren Untersuchung wir weiter unten berichten. Aus der benzolischen Mutterlauge erhielten wir durch vollständiges Vertreiben des Lösungsmittels und Umlösen des Rückstandes aus Äthanol 1,92 g V (= 35,2% d. Th.), das mit einer authentischen Probe ohne Depression schmolz.

b) 1 Mol Phenyllithium: 6,33 g IVb (= 0,02 Mole) in 120 ml absol. Äther suspendiert, 0,02 Mole Phenyllithium. Gef. Benzoesäure: 0,62 g (= 25,4% d. Th.).

Das Reaktionsgemisch wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet und wir erhielten dabei 0,56 g (= 8,9% d. Th.) Ausgangsmaterial IVb, 1,29 g (= 23,7% d. Th.) V und 4,95 g (= 62,8% d. Th.) VIb.

Untersuchung der Verbindung VIb:

$C_{27}H_{22}O_3$. Ber. C 82,20, H 5,63. Gef. C 81,96, H 5,80.

Verseifung: 33,4 mg VIb, 5 ml 0,1 n NaOH, 10 ml Äthanol wurden 75 Min. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit 0,1 n HCl die nicht verbrauchte NaOH zurückgemessen. Der gefundene Verbrauch an 0,1 n NaOH betrug 0,854 ml, dem ein Äquivalentgewicht von 391,1 entspricht (ber. 394,14).

Die austitrierte Lösung schied beim Stehen über Nacht farblose Kristalle aus, die sich auf Grund des Schmp. und Mischschmp. als VIc erwiesen.

Äthyl-[α-acetoxy-benzyl]-keton (IVc): *Umsetzung mit 1 Mol Phenylmagnesiumbromid:* 4,12 g IVc (= 0,02 Mole), 120 ml absol. Äther, 0,02 Mole Phenylmagnesiumbromid. Gefundene Essigsäure: 0,00664 bzw. 0,00728 Mole (= 33,2 bzw. 36,4% d. Th.).

Mit der Auftrennung des Reaktionsgemisches haben wir uns nicht näher befaßt.

α-Acetoxybutyrophenon (IVd): *Umsetzung mit 1 Mol Phenylmagnesiumbromid:* 4,12 g IVd (= 0,02 Mole), 120 ml absol. Äther, 0,02 Mole Phenylmagnesiumbromid. Gefundene Essigsäure: 0,00523 Mole (= 26,2% d. Th.).

Wurde das Einwirkungsprodukt der metallorganischen Verbindung auf IVd in Abweichung von der allgemeinen Arbeitsweise *5 Stdn.* am Rückfluß gekocht, so erhöhte sich der gefundene Essigsäurewert auf 40,1% d. Th.

Auch bei diesen Versuchen haben wir auf die Auftrennung des Reaktionsgemisches verzichtet.

Propioinacetat (IVe): *Umsetzung mit 1 Mol Phenylmagnesiumbromid:* 2,22 g IVe (= 0,0119 Mole), 120 ml absol. Äther, 0,0119 Mole Phenylmagnesiumbromid. Gefundene Essigsäure: 0,00170 Mole (= 14,3% d. Th.).

Aus dem kompliziert zusammengesetzten, öligen Reaktionsprodukt ist es uns nicht gelungen, eine einheitliche Verbindung herauszuarbeiten. Auch durch Anwendung indirekter analytischer Methoden konnten wir keinen Aufschluß über die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches erhalten.

Desylchlorid (IVf)[25]: *Umsetzung mit 1 Mol Phenylmagnesiumbromid:* 4,61 g IVf (= 0,02 Mole), 120 ml absol. Äther, 0,02 Mole Phenylmagnesiumbromid. Gef. Cl^-: 0,00134 Mole (= 6,7% d. Th.).

Das Cl^- wurde in den angesäuerten wäßrigen Auszügen potentiometrisch mit 0,1 n $AgNO_3$ titriert.

Bei der Aufarbeitung der ätherischen Phase konnten nur rund 80% des eingesetzten IVf erhalten werden.

II. Chinolacetate

2,4,6-Trimethyl-o-chinolacetat[26] (Ia): *Umsetzung mit 2 Molen Phenylmagnesiumbromid:* 2,58 g Ia (= 0,0133 Mole), 100 ml absol. Äther, 0,0266 Mole Phenylmagnesiumbromid. Gefundene Essigsäure: 0,0107 Mole (= 81% d. Th.).

Der ölige Rückstand der entsäuerten Ätherlösung lieferte bei seiner Destillation bis 100° vornehmlich Diphenyl und zwischen 120 bis 140°/0,05 Torr 2,1 g des öligen Phenyl-mesitols (75% d. Th.). Aus diesem ließ sich durch 1stünd. Kochen mit 7 ml Acetylchlorid und 7 ml Acetanhydrid das kristallisierte Acetat erhalten, das durch Destillation (120 bis 140°/0,05 Torr) und einmaliges Umlösen aus Petroläther gereinigt wurde. Schmp. 102° (Sintern ab 100°). Im Gemisch mit einem auf einem anderen Weg erhaltenen Phenyl-mesitolacetat[1] zeigte diese Verbindung keine Depression des Schmelzpunktes.

2-Methyl-o-chinolacetat[26] (Ib): *Umsetzung mit*

a) 2 Molen Phenylmagnesiumbromid: 1,66 g Ib (= 0,01 Mole), 100 ml absol. Äther, 0,02 Mole Phenylmagnesiumbromid. Gefundene Essigsäure: 0,0088 Mole (= 88% d. Th.).

Die entsäuerte Ätherlösung hinterließ nach dem Vertreiben des Lösungsmittels ein braunes Öl, das durch Destillation in einen bis 100° übergehenden, aus Diphenyl bestehenden Vorlauf und eine zwischen 110 bis 140°/0,05 Torr destillierende Fraktion getrennt werden konnte. Der höhersiedende Anteil konnte leicht zur Kristallisation gebracht werden und erwies sich nach dem Umlösen aus Petroläther als 2-Methyl-5-phenyl-phenol (Schmp. 78°). Rohausbeute 1,5 g (= 81,5% d. Th.). Die papierchromatographische Unter-

[25] *A. M. Ward*, J. Chem. Soc. London **1929**, 1544.

[26] *F. Wessely* und *F. Sinwel*, Mh. Chem. **81**, 1064 (1950).

suchung der in der Mutterlauge dieses Phenols enthaltenen Substanz ergab keinen Anhaltspunkt für das Vorliegen noch anderer Phenole.

b) 2 Molen Phenyllithium: 1,66 g Ib (= 0,01 Mol), 120 ml absol. Äther, 0,02 Mole Phenyllithium. Gefundene Essigsäure: 0,00354 Mole (= 35,4% d. Th.).

10% des eingesetzten Ib wurden aus der äther. Lösung zurückgewonnen. Bei der Aufarbeitung blieb ein großer Teil nicht destillierbarer Harze zurück, was bei der analogen Reaktion mit 4-Methyl-p-chinolacetat nicht der Fall war. Es dürften also als primäre Reaktionsprodukte empfindliche Stoffe entstanden sein. Es wird die Aufgabe weiterer Versuche sein, diese Verhältnisse zu klären. Für den in dieser Arbeit verfolgten Zweck konnten wir uns mit der Bestimmung der abgespaltenen Essigsäure begnügen.

4-Methyl-p-chinolacetat[27] (IIa): *Umsetzung mit*

a) 2 Molen Phenylmagnesiumbromid: 3,32 g IIa (= 0,02 Mole), 120 ml absol. Äther, 0,04 Mole Phenylmagnesiumbromid. Gefundene Essigsäure: 0,01252 Mole (= 62,6% d. Th.).

Die stark eingeengte äther. Lösung wurde 6mal mit 2,5 n NaOH ausgeschüttelt, der NaOH-Auszug sauer ausgeäthert und nach Abdampfen des Äthers im Ölvak. destilliert. Nach einem geringen Vorlauf erhielten wir bei 95 bis 130° Badtemp. und 0,07 Torr ein zähes, gelbes Öl, das mit Petroläther angerieben kristallisierte und sich auf Grund des Schmp. und des Mischschmp. als 2-Phenyl-4-methyl-phenol erwies. Ausbeute 2,16 g (= 58,6% d. Th.).

b) 5 Molen Phenylmagnesiumbromid: In Abweichung von der üblichen Arbeitsweise wurde bei diesem Versuch die äther. Lösung der Verbindung IIa zur 5fachen molaren Menge des vorgelegten Phenylmagnesiumbromids unter Eiskühlung und Rühren im N_2-Strom zutropfen gelassen. Als Reaktionsprodukte konnten Acetophenon, Diphenyl-methyl-carbinol und 2-Phenyl-4-methyl-phenol, nicht aber das Diol IIIb gefaßt werden.

c) 1 Mol Phenyllithium: 1,66 g IIa (= 0,01 Mol), 100 ml absol. Äther, 0,01 Mol Phenyllithium. Gefundene Essigsäure: 0,00278 Mole (= 27,8% d. Th.); 0,00285 Mole (= 28,5% d. Th.).

Aus dem nach dem Vertreiben des Äthers im Vak. bei möglichst tiefer Temp. verbleibenden öligen Rückstand konnten nur bei *einem* der Versuche durch Anreiben mit Äther farblose Kristalle A (0,24 g) erhalten werden, die durch Waschen mit eiskaltem Äther vom anhaftenden Öl befreit wurden (Schmp. 80 bis 110°, Zers.).

Schon beim 1stünd. Aufbewahren dieser Verbindung bei Zimmertemp. im Hochvak. erleidet diese eine Umwandlung. Das Umwandlungsprodukt (Schmp. 76 bis 114°) ist leicht ätherlöslich, teilweise löslich in 1 n NaOH und liefert bei der Analyse auf die Summenformel

$C_{13}H_{12}O$: ber. C 84,74, H 6,57; gef. C 84,70, H 6,67

[27] Dargestellt aus dem p-Nitrotoluol durch dessen Reduktion zum p-Tolylhydroxylamin nach *G. Utzinger*, Ann. Chem. **556**, 60 (1944), welches nach *E. Bamberger*, Ann. Chem. **390**, 164 (1912), zum 4-Methyl-p-chinol umgelagert wurde. Das letztere haben wir mit Essigsäureanhydrid und Pyridin acetyliert.

stimmende Werte. Es handelt sich wahrscheinlich um das Gemisch stellungsisomerer Methyl-phenyl-phenole, mit deren Auftrennung wir uns nicht näher befaßt haben. Ob A das Diol IIIb oder das von uns erwartete Monoacetat IIIa darstellt, konnte wegen der großen Zersetzlichkeit dieser Verbindung nicht sichergestellt werden.

In einer Probe des Abdampfrückstandes der äther. Mutterlauge der Verbindung A erhielten wir mit dem 2,4-Dinitro-phenylhydrazin eine rote, kristallisierte Verbindung vom Schmp. 134 bis 138° (aus Alkohol), die mit dem 2,4-Dinitro-4′-methyl-azobenzol, das aus 4-Methyl-p-chinol oder dessen Acetat mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin dargestellt wurde[28], keine Depression des Schmp. ergab. Damit war das Vorliegen von IIa bzw. IIb in unserem Reaktionsprodukt bewiesen.

Der Rest des Abdampfrückstandes ergab jedoch bei der Destillation im Ölvak. nach der Abtrennung des Diphenyls 1,1 g eines bei 85 bis 95° übergehenden leichtbeweglichen, gelben Öles, das weder durch direktes Animpfen mit IIa bzw. IIb zur Kristallisation gebracht, noch durch Anwendung chromatographischer Methoden in seine Bestandteile zerlegt werden konnte.

Bei der Weiterführung der Destillation wurden zwischen 110 und 125° 0,2 g eines spontan kristallisierenden Öles erhalten, aus dem durch Umlösen aus Äther 0,18 g des 2-Methyl-4-phenyl-phenols (Schmp. 112 bis 114°) erhalten werden konnten. Den Rückstand der Destillation haben wir nicht untersucht.

D. Versuche zur Kinetik der Umsetzung von Phenylmagnesiumbromid mit Benzoinacetat bzw. Desylchlorid

Die folgenden Versuche wurden in Zweischenkelrohren ausgeführt, die den *Zerewitinoff*-Gefäßen für die Bestimmung des aktiven H nachgebildet waren. Wir haben aus den gut gereinigten und getrockneten Gefäßen die Luft durch trockenen Stickstoff verdrängt und hierauf in den größeren Schenkel 40 ml (= 0,01 Mol) einer 0,25 m, absol. äther. Lösung von Benzoinacetat (IVa) bzw. Desylchlorid (IVf) und in den kleineren Schenkel 10 ml (= 0,01 Mol) einer 1 m, absol. äther. Phenylmagnesiumbromidlösung einfließen lassen. Die verschlossenen Gefäße wurden in ein aus Wasser und Eis bereitetes Temperaturbad von 0° C gebracht. Nach 2 Stdn. wurden die Lösungen durch Kippen der Gefäße miteinander gemischt. Eine gemessene Zeit später haben wir das Reaktionsgemisch mit 1 m H_3PO_4 zersetzt und in der unter B und C angegebenen Weise aufgearbeitet.

Während wir im Falle des *Desylchlorids* (IVf) bei keinem der bis zu 20 Stdn. laufenden Versuchen weder durch qualitative noch quantitative analytische Methoden die Abspaltung von Cl^- nachweisen konnten[29], erhielten wir im Falle des *Benzoinacetats* (IVa) die in Tabelle 3 angegebenen Mengen abgespaltener Essigsäure.

In einem weiteren Versuch wurde nach gemessener Zeit dem Reaktionsgemisch CO_2 in großem Überschuß zugefügt und $1^1/_2$ Stdn. später mit 1 m H_3PO_4 zersetzt. Das so erhaltene Reaktionsgemisch haben wir auf Benzoe-

[28] Vgl. *E. Bamberger*, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 1426 (1902).

[29] Für die Durchführung der potentiometrischen bzw. coulometrischen Bestimmung der Halogenionen danken wir Herrn Dr. *R. Patzak*.

säure untersucht, konnten diese aber in keinem Falle, weder bei der Reaktion des Benzoinacetats noch der des Desylchlorids mit Phenylmagnesiumbromid, nachweisen.

Ferner haben wir in einem weiteren Versuch 5 Min. nach Durchmischung der Reaktionslösungen den *Gilman*-Test ausgeführt; er verlief sowohl beim Benzoinacetat als auch beim Desylchlorid negativ.

Schließlich haben wir auch zwei der erhaltenen äther. Phasen aufgearbeitet und fanden beim Benzoinacetat nach 5 Min. Reaktionszeit 1,60 g (= 63% d. Th.) Ausgangsmaterial (IVa) und 0,89 g (= 11,5% d. Th.) VIa, während wir beim Desylchlorid nach 20 Stdn. Reaktionszeit 2,124 g (= 92% d. Th.) Ausgangsmaterial (IVf) fanden.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Instituts ausgeführt.

Neue Reaktionen am Sulfanilamid und neue N_1-substituierte Sulfanilamide*

I. Mitteilung: N_1-Acylierungen mit Carbonsäureestern[1]

Von

H. Bretschneider und W. Klötzer

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

(Eingelangt am 16. November 1955)

Von den zur Veredlung des heute billig erhältlichen Sulfanilamids als therapeutisch wirkungsvoll bekannten *Substitutionsmaßnahmen* werden in dieser und den folgenden Mitteilungen methodisch neue Formen 1. der *Acylierung* und 2. der *Arylierung* bzw. *Heteroarylierung* am Amidstickstoff (N_1) mitgeteilt. Für beide Substitutionsarten konnten einstufige und selektiv die N_1-Gruppe erfassende Reaktionen aufgefunden werden. Gemeinsam ist allen Reaktionen, daß Sulfanilamid als Alkalisalz zur Reaktion gebracht wird. An verschiedenen N_1-Substitutionsprodukten wurden N_1-aliphatische und aromatische Acylderivate, Aryl- bzw. Triazinyl- und Pyrimidylderivate teils bekannter, teils neuer Art gewonnen.

In dieser Mitteilung wird gezeigt, daß anionisch als Alkalisalz vorliegendes Sulfanilamid durch Carbonsäureester partiell am N_1 acylierbar ist. Zur Einführung der verschiedenen Acylreste aliphatischer bzw. aromatischer Natur mußten verschiedene Reaktionsbedingungen gewählt werden. Diese Verschiedenheiten werden theoretisch zu erklären versucht. Außer schon bekannten N_1-Acylderivaten wurden neue dargestellt und orientierend bakteriologisch untersucht.

---

* Herrn Prof. Dr. *A. Wacek* zum 60. Geburtstag gewidmet.

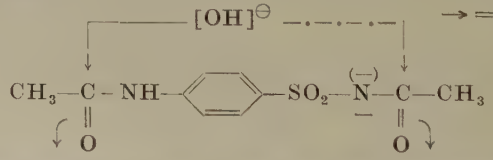
[1] Diese Arbeit wurde durch die Österr. Stickstoffwerke, Linz, in verschiedener Hinsicht gefördert, wofür an dieser Stelle bestens gedankt sei. Teilstücke der Arbeit sind Gegenstand von Patentanmeldungen. Ein auszugsweises Referat wurde auf dem 14. Internat. Kongreß für Reine und Angewandte Chemie in Zürich, Juli 1955, gegeben.

In der Klasse der N_1-substituierten 4-Aminobenzolsulfonamide, die therapeutische Verwendung gefunden haben, befinden sich neben den eine wichtige Untergruppe bildenden heterocyclisch substituierten Verbindungen eine Klasse einfacher gebauter, aliphatischer oder aromatischer N_1-Acylderivate, die sich, nicht zuletzt wegen der neutralen Reaktion ihrer Natriumsalzlösungen, einen gesicherten Platz im Arzneischatz erobert haben (z. B. N_1-Acetyl- bzw. Dimethylacroyl- bzw. 3,4-Dimethylbenzoyl- bzw. 4-Isopropoxy-benzoyl-sulfanilamid).

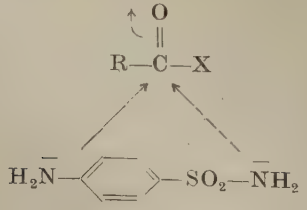
Die vorliegende Arbeit zeigt eine neue Möglichkeit auf, um, vom Sulfanilamid ausgehend, in einstufiger Reaktion N_1-acylierte Aminobenzolsulfonamide zu erhalten. Es sind dazu selektive Reaktionsbedingungen nötig, die nur eine der beiden primären Aminogruppen erfassen, denn trotz des verschiedenen Charakters der beiden Aminogruppen (N_1 sauer, N_4 basisch) zeigen beide speziell bei Acylierungen gemeinsame Reaktionen, wie die Bildung von N_1,N_4-Diacylverbindungen bei energischer Einwirkung von Acylierungsmitteln.

Anderseits ist zu erwarten, daß die relative Acylierungsgeschwindigkeit am N_1 und N_4-Stickstoff, aber auch die relative Verseifungsgeschwindigkeit von N_1,N_4-Diacylderivaten ungleich sein werden.

Die alkalische Verseifungsgeschwindigkeit der beiden Acylaminogruppen wird unter anderem abhängig von den Akzeptorqualitäten der beiden Carbonylgruppen sein. Durch Anwesenheit einer negativen Einheitsladung an der stark sauren N_1-Acylaminogruppierung ist die relative Akzeptorqualität dieser Carbonylgruppe für die OH^--Ionen so stark vermindert, daß die Verseifung vorwiegend am N_4-Stickstoff stattfindet:



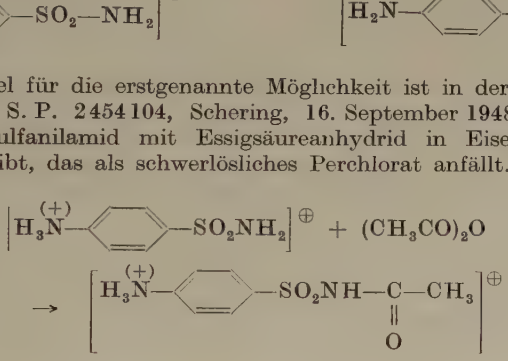
Im Zusammenhang mit dieser Arbeit ist die Betrachtung der Unterschiede der Acylierungsgeschwindigkeit an den beiden Aminogruppen N_4 und N_1 wichtig. Die Acylierungsgeschwindigkeit ist unter anderem abhängig von der Elektronendichte an der Aminogruppe, die als Donor zum Carbonyl-C-Atom des Acylierungsmittels wirkt. Im *neutral* vorliegenden Sulfanilamid ist als Donor natürlich N_4 dem N_1 weit überlegen. Dies ist der Grund dafür, daß bei gelinder Einwirkung von Acylierungsmitteln auf Sulfanilamid zunächst Mono-N_4-Acylderivate entstehen.



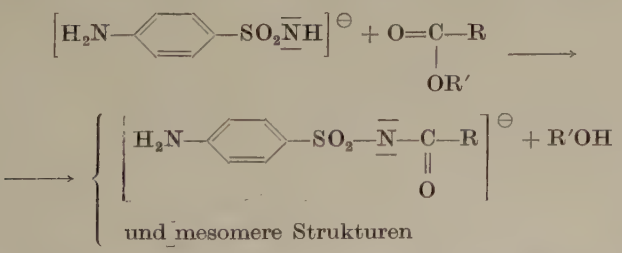
X = Cl—, R · COO—

Die gewünschte N_1-Acylierung ist daher nur dann möglich, wenn eine der beiden Aminogruppen durch Zusatz von Säuren (N_4) bzw. Basen (N_1) in die Salzform übergeführt wird, wodurch die relative Acylierungsgeschwindigkeit am N_4-Stickstoff herabgesetzt bzw. am N_1-Stickstoff erhöht wird:

Ein Beispiel für die erstgenannte Möglichkeit ist in der Patentliteratur zu finden (U. S. P. 2454104, Schering, 16. September 1948), wonach perchlorsaures Sulfanilamid mit Essigsäureanhydrid in Eisessig N_1-Acetylsulfanilamid gibt, das als schwerlösliches Perchlorat anfällt.



Die zweite Möglichkeit zur partiellen N_1-Acylierung (Salzbildung am N_1-Stickstoff) bildet die Grundlage des vorliegenden Verfahrens, in welchem Sulfanilamidnatriumsalz mit *Estern* von Carbonsäuren acyliert wird:



Vom anionischen Reaktionsprodukt sind mesomere Strukturen in Betracht zu ziehen, welche dieses vor einem N_4-Acylaminoderivat auch energetisch begünstigter erscheinen lassen.

Daß im Sinne obigen Systems auch Anhydride von einfachen Carbonsäuren an Stelle von Estern mit anionisch vorliegendem Sulfanilamid in Reaktion treten können, wurde nach Auffindung unserer Esteracylierung von anderer Seite gezeigt[2].

[2] Herr Dr. *J. Matzke*, Österr. Stickstoffwerke, Linz (Privatmitteilung).

Herstellung aliphatischer N_1-Acylderivate

Als beste Ausführungsform zur Herstellung aliphatischer N_1-Acylderivate ergab sich folgende Anordnung: Sulfanilamid wird in absol., niedrigen Alkoholen, enthaltend mehr als 1 Äquivalent (meist 2) Natrium, mit 3 bis 5 Mol Carbonsäureester gekocht. Dabei fallen 60% N_1-Acylderivat (I) und 24% Sulfanilamid-Regenerat an. Daneben bilden sich Spuren von N_1,N_4-Diacylderivat (Vers. 1). Die genannten Ausbeuten beziehen sich auf die Herstellung des N_1-Acetylsulfanilamids.

Die Notwendigkeit des Alkaliüberschusses ist nicht eindeutig geklärt. Ohne Alkohol tritt im System Sulfanilamidnatrium—Essigester keine Reaktion ein (Vers. 2), ebensowenig zwischen in Alkohol gelöstem Toluolsulfamid und Essigester ohne Anwesenheit von Natriumalkoholat (Vers. 3). Aber auch mit 1 Äquivalent Natrium im Ansatz tritt keine N_1-Acylierung ein (Vers. 4).

Die im Vers. 1 ermittelten Reaktionsbedingungen wurden auf das System Sulfanilamid, Natriumalkoholat und N-Acetylglycinäthylester (Acetursäureester) in Alkohol übertragen (Vers. 5). Bei diesem Ansatz brauchten nur äquivalente Mengen Ester eingesetzt zu werden. Anscheinend wirkt sich hier die erfolgende Ausscheidung des Natriumsalzes des N_1-Aceturylsulfanilamides während der Reaktion als günstige Gleichgewichtsstörung aus. Das freie N_1-Aceturylsulfanilamid (II) dürfte nicht nach dem in der Literatur beschriebenen allgemeinen Verfahren[3] zur Herstellung N_1-acylierter Verbindungen (über das N_4-Acetylsulfanilamid) darstellbar sein. N_4-Acetylsulfanilamid mit Acetursäureäthylester nach dem neu beschriebenen Verfahren umgesetzt, brachte wohl das gesuchte N_4-Acetyl-N_1-aceturyl-Derivat (Vers. 6) (Formel III), dessen Konstitution sich außer durch die Analyse auch durch seine Löslichkeit in $NaHCO_3$-Lösung und Unlöslichkeit in verd. Mineralsäure ergibt. Der Versuch der partiellen, alkalischen Hydrolyse dieser Verbindung zu (II) zeigte aber, daß in dieser die N_4-Acetylgruppe resistenter ist als der dipeptidartige N_1-Acylrest, da als Reaktionsprodukte neben Sulfanilamid N_4-Acetylsulfanilamid und Glykokoll auftraten (Vers. 7). Die Konstitution des N_1-Aceturylsulfanilamides (II) wurde durch die Analyse und seine Überführung mit Essigsäureanhydrid in das obenerwähnte N_4-Acetyl-N_1-aceturylsulfanilamid (III) sichergestellt (Vers. 6). Das N_1-Aceturylsulfanilamid, dessen gesättigte, wäßrige Lösung (1,25%) schwach saure Reaktion zeigt (pH 4 bis 5), ist in allen Lipoidlösungsmitteln schwer löslich. Ausgezeichnet ist die Löslichkeit seines neutrale Lösungen bildenden Natriumsalzes in Wasser (1 g in 2 ccm Wasser bei 20°).

Wie Essigester reagiert auch ein fettaromatischer Vertreter, nämlich

[3] *M. L. Crossley, E. H. Northey* und *M. E. Hultquist*, J. Amer. Chem. Soc. **61**, 2950 (1939).

der Phenylessigsäureäthylester, zum N_1-Phenylacetyl-sulfanilamid (IV) (Vers. 8). Bei orientierenden Versuchen mit Hydantoinäthylester, Carbaminsäureäthylester, Benzoesäureäthylester (Vers. 9) und Benzoesäurephenacylester konnte jedoch keine Reaktion erzielt werden.

Herstellung aromatischer N_1-Acylderivate

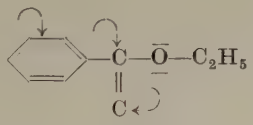
Besonders interessierte uns das Versagen des Benzoesäureäthylesters (Vers. 9). Eine Erklärung dafür kann darin gesehen werden, daß infolge des —E-Effektes[3a] des Phenylkerns die Akzeptorfähigkeit der Carbonylgruppe im Benzoesäureester zu stark herabgesetzt ist. Tatsächlich ist Benzoesäureester auch bei der *Claisen*-Kondensation ein sehr träges Acylierungsmittel[4].

Dieselbe Reaktionsträgheit wie der Benzoesäureäthylester sollten nun eventuell zwei Benzoesäureestertypen *nicht* zeigen:

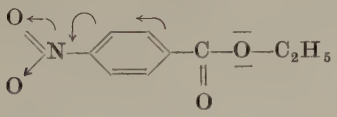
a) Die Substitution durch die 4-Nitrogruppe sollte kraft ihres +E-Effektes das Carbonyl-Kohlenstoffatom genügend reaktivieren, um schon mit dem Äthylester eine Acylierung zu ermöglichen.

b) Durch Ersatz des Alkoxy- durch den Phenoxyrest ist ebenfalls eine Reaktivierung zu vermuten; denn vom zweiten esterartig gebundenen Phenylkern ist ein + E-Effekt denkbar, der, dem — E-Effekt des Benzoylphenylkerns entgegengesetzt, die Positivierung des Carbonyl-Kohlenstoffatoms wieder herstellt:

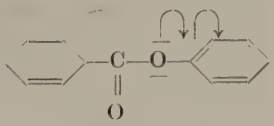
Nicht reaktiv



Reaktiv a



Reaktiv b



Die Versuche bestätigen vollauf die Erwartungen:

a) Sulfanilamid in Gegenwart von 2 Äquivalent Alkoholat mit 4-Nitrobenzoesäureäthylester in Alkohol erhitzt, lieferte das N_1-4-Nitrobenzoylderivat (Vers. 10).

[3a] Die Vorzeichengebung erfolgt im selben Sinn wie bei *M. J. S. Dewar* und *F. Klages*. (*M. J. S. Dewar*, Elektronic Theorie of Organic Chemistry, 54 (1949). — *F. Klages*, Lehrbuch der org. Chemie II, 186 (1954).

[4] *C. Hauser*, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 2271 (1942).

b) Sulfanilamidnatrium mit Arylcarbonsäure-phenylestern auf 150 bis 160° erhitzt, und zwar unter Anwendung molekularer Mengen der Reaktanten, reagierte in bis zu 90% Ausbeute zu den entsprechenden N_1-Benzoylderivaten. Das gebildete Phenol sublimiert quantitativ ab (Vers. 11, 12, 14, 15, 16).

Wir fanden, daß schon *Hauser*[4] die Überlegenheit von Benzoesäurephenylester über Benzoesäureäthylester als Acylierungsmittel am Kohlenstoff erkannt hatte und nur dem noch reaktiveren Benzoylchlorid als nachstehend einordnete.

Auch Phenylester aliphatischer Carbonsäuren reagierten ohne Lösungsmittel und Natriumüberschuß zu dem entsprechenden aliphatischen Acylderivat, z. B. ergab Essigsäurephenylester das N_1-Acetylsulfanilamid (I) (Vers. 13).

An bereits bekannten aromatischen Acylderivaten des Sulfanilamids wurden das Benzoyl- (VI) (Vers. 11) und das 3,4-Dimethylbenzoylderivat (VII) (Vers. 12) dargestellt.

Neu dargestellt wurde das N_1-(3,5-Dimethoxy-benzoyl)-sulfanilamid (VIII) (Vers. 14), das N_1-(3,5-Di-n-butoxy-benzoyl)-sulfanilamid (IX) (Vers. 15) und das N_1-(4-n-Butoxy-benzoyl)-sulfanilamid (X) (Vers. 16).

Die Verbindung (VIII) zeigte die für ein N_1-aroyliertes Sulfanilamid charakteristischen Eigenschaften, wie relativ leichte Löslichkeit in Natriumbicarbonatlösung, Sodalösung, Natronlauge und verd. Salzsäure, während die Verbindungen (IX) und (X) besonders in Natronlauge sehr schwer lösliche Natriumsalze lieferten und in verd. Salzsäure fast unlöslich sind. Diese Hydrophobie der Natriumsalze von (IX) und (X) ließ eine für N_1-acylierte Sulfonamide ungewöhnliche Lipoidlöslichkeit erwarten. Tatsächlich ist die Löslichkeit der freien Verbindungen in Äther und Benzol sehr gut. Die Substanzen zeigen somit gegenüber den meisten Sulfonamiden veränderte physikalische Eigenschaften. Eine zufriedenstellende Löslichkeit in Wasser hingegen weisen die Diäthanolaminsalze auf. Die infolge der Schwerlöslichkeit in Salzsäure in Zweifel stehende, primäre, aromatische Aminogruppe konnte bei beiden Verbindungen durch Diazotieren in alkohol. Lösung und Kuppeln mit β-Naphthol zu einem roten Farbstoff sichergestellt werden.

Die zur Herstellung von (IX) und (X) nötigen Butoxy-substituierten Benzoesäurephenylester (XI) und (XII) wurden auf übliche Weise hergestellt (Vers. 17).

Orientierende bakteriologische Prüfung in vitro

Die Verbindungen (II, VIII, IX und X) wurden in vitro auf ihre chemotherapeutische Wirksamkeit in Verdünnungs-Testreihen im halb-

festen Nährmedium gegen Staph. aureus hämolyt. und Bact. Coli commune im Vergleich zu einem im Handel befindlichen Mischsulfonamid, zu gleichen Teilen bestehend aus N_1-(4-Isopropoxy-benzoyl)-sulfanilamid und 2-Sulfanilamido-4-methyl-pyrimidin, geprüft. Die Verbindungen (VIII und IX) wurden außerdem noch gegen Tuberkelbazillen (Stamm H 37 RV) mit *Löwenstein-Jensen*-Nährboden getestet[5].

Staph. aureus

Konzentration in Gamma/ccm	5000	2500	1250	600	300	150	70
Vergleichssubstanz	0	0	±	+	+	+	+
N_1-Aceturyl-sulfanilamid (II)	0	±	+	+	+	+	+
N_1-Dimethoxy-benzoyl-sulfanilamid (VIII)	0	0	+	+	+	+	+
N_1-Dibutoxy-benzoyl-sulfanilamid (IX)	0	0	0	0	0	±	+
N_1-(4-Butoxy-benzoyl)-sulfanilamid (X)	0	0	0	±	+	+	+

Bact. Coli

Konzentration in Gamma/ccm	5000	2500	1250	600	300	150
Vergleichssubstanz		±	+	+	+	+
N_1-Aceturyl-sulfanilamid (II)	+	+	+	+	+	+
N_1-Dimethoxy-benzoyl-sulfanilamid (VIII)		±	+	+	+	+
N_1-Dibutoxy-benzoyl-sulfanilamid (IX)		0	0	+	+	+
N_1-(4-Butoxy-benzoyl)-sulfanilamid (X)		0	+	+	+	+

Tuberkelbazillen

Konzentration in Gamma/ccm	100	10	1
N_1-Dimethoxy-benzoyl-sulfanilamid (VIII)	0	+	+
N_1-Dibutoxy-benzoyl-sulfanilamid (IX)	+	+	+

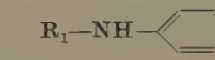
0 = kein Wachstum; ± = gehemmtes Wachstum; + = Wachstum.

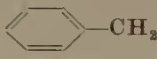
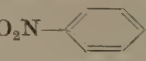
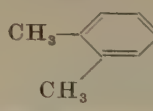
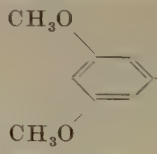
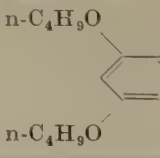
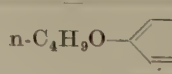
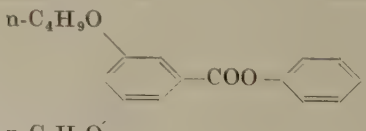
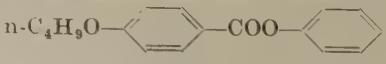
Beachtenswert erscheint neben der für ein Sulfonamid sehr hohen Wirksamkeit von (IX) auch der Umstand, daß die tuberkulostatische Wirksamkeit von (VIII) durch Ersatz der Methoxylgruppe durch die lipophilen Butoxyreste (Verbindung IX) bei sonst gleicher Struktur zur Abschwächung der Wirksamkeit führt.

---

[5] Die Prüfungen führte Herr Dr. *E. Semenitz* (B. Bakt.-serolog. Untersuchungsanstalt, Innsbruck) durch. Wir danken ihm dafür auch an dieser Stelle.

Formelübersicht



(I) $R_1 = H$	$R_2 = CH_3—CO—$
(II) $R_1 = H$	$R_2 = CH_3—CO—NH—CH_2—CO—$
(III) $R_1 = CH_3—CO—$	$R_2 = CH_3—CO—NH—CH_2—CO—$
(IV) $R_1 = H$	$R_2 =$ 
(V) $R_1 = H$	$R_2 =$ 
(VI) $R_1 = H$	$R_2 =$
(VII) $R_1 = H$	$R_2 =$ 
(VIII) $R_1 = H$	$R_2 =$ 
(IX) $R_1 = H$	$R_2 =$ 
(X) $R_1 = H$	$R_2 =$ 
(XI)	
(XII)	

Experimenteller Teil

Versuch 1 (I): Zu einer Lösung von 4,6 g (0,2 Mol) Natrium in 100 ccm Methanol werden 17,2 g (0,1 Mol) Sulfanilamid und 40 ccm Methylacetat gegeben. Die erstarrte Mischung wird nunmehr am Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß während 22 Stdn. mit aufgesetztem Rückflußkühler zum Sieden erhitzt.

Nach Ablauf dieser Zeit wird das methylacetathaltige Lösungsmittel abdestilliert (Rest im Vak.). Der Trockenrückstand (schaumige, zähe Masse) wird mit 50 ccm Wasser versetzt und zusammen mit Tierkohle 30 Min. im Wasserbad auf 90 bis 95° (Badtemp.) erhitzt. Darauf wird filtriert und die klare, gelbe Lösung nach dem Erkalten mit HCl auf pH 8 gebracht. Nach längerem Stehen in Eis erhält man 4,1 g (24% d. Th.) Sulfanilamid-regenerat.

Die Mutterlauge der Sulfanilamidfällung wird mit konz. HCl bis zur kongosauren Reaktion angesäuert, nach einigem Stehen in Eis von ausgeschiedenem N_1,N_4-Diacetylsulfanilamid (0,6 g, 2,3% d. Th.) filtriert und durch Zugabe von fester Soda auf pH 4 zurückgebracht.

Man erhält 12,8 g reines N_1-Acetylsulfanilamid (60% d. Th.). Durch Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle erhält man das N_1-Acetylsulfanilamid (I) vom Schmp. 179 bis 182°[6] (Lit. 180 bis 182°).

Versuch 2: 3,88 g Sulfanilamidnatrium (0,02 Mol) wurden mit 10 ccm absol. alkoholfreiem Essigsäureäthylester 22 Stdn. rückflußerhitzt. Der auch zu diesem Zeitpunkt noch inhomogene Ansatz wurde zur Trockne gebracht. Nach Versetzen mit Wasser und Neutralisieren erhielt man quantitativ unverändertes Sulfanilamid.

Versuch 3: 1,72 g p-Toluolsulfamid, 2 g Essigsäureäthylester und 10 ccm absol. Methanol wurden im Druckrohr 6 Stdn. auf 95 bis 100° erhitzt. Darauf wurde der Trockenrest hergestellt und dieser mit Bicarbonatlösung extrahiert. Zurück blieben 1,6 g (94%) Ausgangsmaterial (Schmp. 135°), während die bicarbonatalkalische Lösung beim Ansäuern keine auf N_1-Acylierung deutende Fällung ergab.

Versuch 4: 1,94 g Sulfanilamidnatrium wurden mit 8 ccm absol. Methanol und 15 ccm Essigsäureäthylester 7 Stdn. im Druckrohr auf 100° erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde in Wasser aufgenommen, auf pH 8 eingestellt und im Eisbad mehrere Stdn. belassen. Man erhielt 1,5 g (88%) unverändertes Sulfanilamid, während die bicarbonatalkalische Mutterlauge beim Ansäuern auf pH 5 keine Abscheidung ergab (keine N_1-Acylierung).

Versuch 5 (II): Zu einer Lösung von 23 g (1 Mol) Natrium in 500 ccm absol. Methanol werden nacheinander 86 g (0,5 Mol) Sulfanilamid und 87 g (0,6 Mol) Acetursäureäthylester gegeben. Dann wird der Ansatz am Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt, wobei innerhalb längstens 15 Min. vollständige Lösung eintritt. Nach 1stünd. Kochdauer tritt starke Kristallisation ein. Die Gesamtkochdauer beträgt 4 bis 5 Stdn.

Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und mit etwas kaltem, trockenem Methanol gewaschen. Man erhält 98 g (67% d. Th.) schwach gelbliches N_1-Aceturylsulfanilamidnatrium (Na-Salz von II), welches durch anhaftendes Na-Methylat in wäßr. Lösung noch alkalisch reagiert. Die Mutterlauge wird auf dem Wasserbad eingeengt und der letzte Rest des Lösungsmittels im

[6] Alle Schmelzpunkte wurden am Mikroschmelzpunktsapparat nach *Kofler* bestimmt und sind korrigiert.

Vak. entfernt. Sodann wird in zirka 150 bis 200 ccm Wasser aufgenommen und mit konz. HCl auf pH 8 (Universalindikator) eingestellt. Durch längeres Stehen im Eis erhält man 22 g (25,5% d. Th.) Sulfanilamidregenerat.

Zur Herstellung der freien Verbindung (II) aus dem rohen Na-Salz wird die nicht zu konzentrierte Lösung (50 g Salz in zirka 200 ccm Wasser) auf pH 4 bis 5 angesäuert und nach Stehen bei 0° filtriert. Der Rückstand wird nach dem Absaugen in der 7- bis 8fachen Gewichtsmenge siedendem Wasser gelöst, mit Tierkohle filtriert und auf Eis gestellt. Die Verluste betragen 10 bis 20%. Das Produkt ist farblos und schmilzt bei 194 bis 195° unter Zers. (zu 1,25% löslich in Wasser).

$C_{10}H_{13}O_4N_3S$ (271,29). Ber. N 15,49. Gef. N 15,14.

Das oben erhaltene Na-Salz kann auch durch direktes Umkristallisieren gereinigt werden. Dazu werden 100 g davon in 500 ccm Methanol, enthaltend 150 ccm Wasser, in der Hitze gelöst, mit Tierkohle filtriert und kalt gestellt. Man erhält so ein farbloses, neutral reagierendes Salz (zu 50% löslich in Wasser).

$C_{10}H_{12}O_4N_3SNa$ (293,27). Ber. Na 7,84. Gef. Na 7,36.

Versuch 6 (III): 2,36 g N_4-Acetylsulfanilamidnatrium (0,01 Mol) wurden mit 1,45 g Acetursäureester verrieben und im Ölbad mit aufgesetztem Steigrohr auf 180° (Badtemp.) erhitzt, wobei der Kolbeninhalt homogen schmolz. Dann wurde die Badtemp. auf 160° eingestellt und zirka 5 Stdn. belassen. Nach dem Abkühlen wurde die dunkle Schmelze mit zirka 10 ccm Wasser verrieben, wobei sofort Kristallisation eintrat. Das Kristallisat (1 g) war nach Schmp. und Mischprobe mit N_4-Acetylsulfanilamid identisch. Die Mutterlauge (pH = 7 bis 8) wurde kongosauer gemacht, wobei eine Fällung entstand (1 g), die nach dem Trocknen bei 240 bis 245° unter Zers. schmolz. Durch Umkristallisieren aus Alkohol (zirka 40 ccm) stieg der Zersp. auf 251 bis 253°. Ausbeute 0,9 g (= 25% d. Th.).

$C_{12}H_{15}O_5N_3S$ (313,32). Ber. N 13,43. Gef. N 13,23.

Das so erhaltene N_4-Acetyl-N_1-aceturyl-sulfanilamid (III) ist leicht löslich in Bicarbonatlösung und unlöslich in verd. HCl. Der Verdacht, daß es sich um N_4,N_1-Diacetylsulfanilamid handeln könnte (Schmp. 253 bis 255° ohne Zers.), wurde durch Mischprobe (Depression auf 230°) entkräftet. Ein bezüglich der Reaktionsprodukte und Ausbeuten ganz gleicher Reaktionsverlauf wurde beobachtet, als die Reaktion nicht im Schmelzfluß, sondern durch Rückflußkochen in methanolischer Lösung durchgeführt wurde. Der wie oben bereitete Ansatz wurde in 20 ccm Methanol 48 Stdn. rückflußgekocht, das Lösungsmittel abgedampft, mit der angegebenen Menge Wasser versetzt und wie oben aufgearbeitet.

Ein durch Acetylierung von (II) mit Essigsäureanhydrid erhaltenes Produkt (Zersp. 251 bis 253°) war nach Mischprobe ident mit der hier erhaltenen Substanz (III).

Versuch 7: 0,2 g (III) wurden nach der von *Crossley* und *Northey*[2] für N_1-Acetylsulfanilamid angegebenen Methode verseift (2,5 ccm 10%ige NaOH, 1 Std. Rückfluß). Die alkalische Hydrolysenlösung wurde auf pH 5 angesäuert, wobei 0,13 g Fällung entstanden. Die Fällung wurde mit verd. HCl digeriert und filtriert. Der Rückstand (0,04 g) schmolz bei 215 bis 219° und erwies sich als N_4-Acetylsulfanilamid. Das Filtrat wurde mit Bicarbonat auf pH 7 bis 8 gebracht, kalt gestellt und filtriert. Man erhielt 0,1 g weiße Kristalle vom Schmp. 166°. Die Mischprobe ergab keine Depression mit

Sulfanilamid. Die neutralisierte Mutterlauge ergab kräftige Ninhydrinreaktion auf Glycin.

Auch die Verseifung mit 4%iger HCl[7] (2 Min. auf 90° erhitzt) ergab fast quantitativ Sulfanilamid.

Versuch 8 (IV): 1,72 g (0,01 Mol) Sulfanilamid wurden in 20 ccm absol. Methanol, enthaltend 0,46 g (0,02 Mol) Natrium, gelöst und 2,5 g (0,015 Mol) Phenylessigsäureäthylester hinzugefügt. Die Lösung wurde in ein Bombenrohr eingeschlossen und 70 Stdn. auf 70° erhitzt. Nach dieser Zeit wurde das Lösungsmittel im Vak. vertrieben und das zurückbleibende Natriumsalzgemisch zur Entfernung von restlichem Ester mit Äther extrahiert. Dann wurde der Rückstand in Wasser gelöst und die alkalische Lösung mit HCl auf pH 4 (eben kongograu) gebracht und die entstandene Fällung abgesaugt. Nach dem Trocknen dieser Fällung (1,6 g) extrahierte man diese mit Äther, wobei ein Großteil in Lösung ging. Zurück blieben 0,4 g Substanz vom Schmp. 165 bis 175°. Durch Umkristallisieren aus zirka 30 ccm Wasser erhielt man 0,35 g (12%) N_1-Phenylacetylsulfanilamid (IV) vom Schmp. 181 bis 182° in Übereinstimmung mit den Literaturangaben[8] (bicarbonatlöslich, HCl-löslich). Der Ätherextrakt wurde eingedampft und ergab 1,0 g Phenylessigsäure vom Schmp. 74 bis 76°.

Versuch 9: 1,72 g Sulfanilamid wurden in 15 ccm absol. Methanol, enthaltend 0,46 g Na (0,02 Mol), gelöst und mit 3 g Benzoesäureäthylester versetzt. Der Ansatz wurde im Bombenrohr 70 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde der Ansatz vom Lösungsmittel befreit und das zurückbleibende Salzgemisch mit Äther zur restlosen Entfernung von Benzoesäureäthylester gewaschen. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt, auf pH 9 gebracht und nach längerer Kühlung mit Eis vom nicht umgesetzten Sulfanilamid abfiltriert. 1,55 g (89% d. Th.). Beim nachfolgenden Ansäuern auf pH 1 erhielt man 0,54 g Benzoesäure. Die darauffolgende Einstellung des pH auf 5 ergab keine Fällung an N_1-Benzoylsulfanilamid.

Versuch 10 (V): 2 g Sulfanilamidnatrium und 5 g p-Nitrobenzoesäureäthylester wurden mit 40 ccm absol. Methanol, enthaltend 0,25 g Natrium, versetzt. Der Ansatz (inhomogen) wurde 21 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Der Eindampfrückstand wurde mit 100 ccm Wasser versetzt und dreimal mit Äther ausgeschüttelt (in Äther überschüssiger p-Nitrobenzoesäureester). Die wäßr. Lösung wurde auf pH 8 (bicarbonatalkalisch) eingestellt und mehrere Stdn. kalt gestellt. Nach der Filtration wurde mit konz. HCl auf pH 4 bis 5 eingestellt. Die entstandene Fällung wurde nach dem Trocknen mit Äther gewaschen (in Lösung geht p-Nitrobenzoesäure). Der gelbliche Rückstand schmolz aus Alkohol umkristallisiert bei 236 bis 240° (0,7 g). Der in der Literatur angegebene Schmp. für N_1-p-Nitrobenzoylsulfanilamid[3] (V) ist 238 bis 240°.

Zur Identifizierung wurde mit Essiganhydrid das N_4-Acetyl-N_1-(p-Nitrobenzoyl)-sulfanilamid hergestellt. Schmp. 270 bis 273° (Literatur 270°)[3].

Dieses Acetylderivat zeigte sich ident mit einem Produkt, das aus N_4-Acetylsulfanilamid und p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin erhalten wurde.

Versuch 11 (VI): 1,94 g (0,01 Mol) Sulfanilamidnatrium und 2,5 g Benzoesäurephenylester (0,012 Mol) wurden zusammen fein verrieben und 3 Stdn. im Ölbad auf 160° erhitzt. Dabei destilliert fast quantitativ reines Phenol

---

[7] Brit. Chem. Abstr. **1943**, B 2, 174 (Brit. Pat. 551524).

[8] Brit. Pat. 541958. *E. H. Northey*, The Sulfonamides and allied Compounds, S. 101, Tabelle 46.

ab. Der äußerlich nicht veränderte Kolbeninhalt wird nach dem Erkalten mit Äther gewaschen und in 20 ccm Wasser gelöst. Die ein pH von 7 bis 8 aufweisende Lösung wird von einer Trübung abfiltriert und mit konz. HCl auf pH 3 bis 4 gebracht. Dabei scheiden sich 2,55 g (92% d. Th.) N_1-Benzoyl-sulfanilamid vom Schmp. 175 bis 180° ab. Durch Umkristallisieren aus 60%igem Alkohol steigt der Schmp. auf 181 bis 182° (Schmp. nach Literatur 181 bis 182°)[3].

Versuch 12 (VII): 1,94 g (0,01 Mol) Sulfanilamidnatrium wurden mit 2,7 g (0,012 Mol) 3,4-Dimethyl-benzoesäure-phenylester innig verrieben und 3 Stdn. auf dem Ölbad auf 160° erhitzt. Das dabei destillierende Phenol stellt nahezu die theoretisch zu erwartende Menge dar. Der nur leicht gelb gefärbte Kolbeninhalt wird nach dem Auswaschen mit Äther in 20 ccm Wasser gelöst und von einer Trübung filtriert. Die nunmehr klare, neutrale Lösung scheidet beim Ansäuern (auf pH 3 bis 4) 2,5 g (83% d. Th.) N_1-Dimethyl-benzoyl-sulfanilamid vom Schmp. 211 bis 214° ab. Durch Umkristallisieren aus Alkohol stieg der Schmp. auf 217°. Die Mischprobe mit derselben Verbindung anderer Herkunft ergab keine Depression.

Versuch 13 (I): 1,94 g (0,01 Mol) Sulfanilamidnatrium und 1,5 g (0,012 Mol) Essigsäurephenylester wurden im Ölbad mit aufgesetztem Steigrohr 3 Stdn. auf 150 bis 160° erhitzt. Die entstehende Schmelze wurde in Wasser gelöst, ausgeäthert, auf pH 7 bis 8 gebracht und kalt gestellt. Dabei schieden sich 0,21 g (12,5% d. Th.) Sulfanilamid ab. Beim nachherigen Ansäuern auf pH 4 ergaben sich 1,55 g (72% d. Th.). N_1-Acetylsulfanilamid und 0,01 g N_1,N_4-Bisacetylsulfanilamid (0,5%).

Versuch 14 (VIII): 1,94 g Sulfanilamidnatrium und 2,6 g 3,5-Dimethoxy-benzoesäure-phenylester, Schmp. 65° (aus 3,5-Dimethoxybenzoesäure[9], mit $SOCl_2$ das Säurechlorid, dann Umsatz mit Phenol), wurden gut vermischt und im Ölbad 3 Stdn. auf 160° (Badtemp.) erhitzt. Dabei destilliert Phenol ab. Der Kolbeninhalt wird abgekühlt, mit 150 ccm Wasser digeriert und mit etwas Tierkohle filtriert. Beim Ansäuern des Filtrats mit Essigsäure erhält man 2,5 g (das sind 75% d. Th.) rohes N_1-(3,5-Dimethoxybenzoyl)-sulfanilamid (VIII). Schmp. 210°.

Aus 30%igem Alkohol umkristallisiert, schmilzt die Substanz bei 211°. Sie ist leicht in Bicarbonatlösung, Sodalösung und verd. Natronlauge löslich, schwerer in verd. Salzsäure.

$C_{15}H_{16}O_5N_2S$ (336,35). Ber. N 8,33, OCH_3 18,45. Gef. N 8,52, OCH_3 18,62.

Versuch 15 (IX): 1,7 g 3,5-Di-n-butoxy-benzoesäure-phenylester (XI) und 1,1 g Sulfanilamidnatrium wurden in gleicher Weise wie in vorigen Versuchen 4 Stdn. auf 170 bis 175° (Bad) erhitzt. Der feste Kolbeninhalt wurde mit 10 ccm Äther gewaschen (1,9 g Rückstand). Die Substanz wurde sodann in 250 ccm kochendem Wasser gelöst (Lösung A), filtriert und die Lösung mit Eisessig angesäuert. Nach längerem Stehen wird die zuerst amorphe Fällung kristallin. 1,3 g, Schmp. 130°. (Tritt an dieser Stelle keine Kristallisation ein, so kann die Isolierung durch Ausschütteln mit Äther erfolgen. Beim Abdampfen der getrockneten Ätherlösung kristallisiert die Verbindung erfahrungsgemäß sicher.) Das rohe N_1-(3,5-Dibutoxy-benzoyl)-sulfanilamid (IX) wird durch Umkristallisieren aus verd. Methanol (50 ccm Methanol und 15 ccm Wasser für 1,3 g Rohprodukt) gereinigt und schmilzt bei 156 bis 159° (Ausbeute 0,9 g = 43% d. Th.). Die freie Verbindung ist in verd. und konz. Salzsäure sehr schwer löslich, gut jedoch in Äther, Benzol und besonders in Essigester.

[9] *F. Mauthner*, J. prakt. Chem. **87**, 404 (1913).

$C_{21}H_{28}O_5N_2S$ (420,51). Ber. N 6,66, S 7,62, *Van Slyke*-N 3,82.
Gef. N 6,82, S 7,46, *Van Slyke*-N 3,32.

Durch Eintropfen der heißen, wäßr. Lösung (A) der Substanz, die bei der obigen Darstellung anfällt, in 10%ige Sodalösung, erhält man das kristallisierte Natriumsalz.

Versuch 16 (X): In gleicher Weise wie oben beschrieben, werden 1,1 g Sulfanilamidnatrium und 1,35 g 4-n-Butoxy-benzoesäure-phenylester (XII) zur Reaktion gebracht. Der mit Äther gewaschene Kolbeninhalt (1,7 g) wird in 100 ccm kochendem Wasser gelöst und filtriert. Beim nachfolgenden Ansäuern mit Essigsäure erhält man 1,3 g rohes N_1-(4-Butoxy-benzoyl)-sulfanilamid (X), Schmp. 140 bis 150°. Durch Umkristallisieren aus verd. Methylalkohol (30 ccm Methanol und 20 ccm Wasser) erhält man 1,1 g reines Produkt vom Schmp. 168° (63% d. Th.). — Die Verbindung (X) ist in Alkalien und Mineralsäuren etwas leichter löslich als das oben beschriebene (IX). Das Vorhandensein einer freien Aminogruppe wurde durch Diazotieren und Kuppeln mit β-Naphthol zu einem roten Farbstoff nachgewiesen.

$C_{17}H_{20}N_2O_4S$ (348,4). Ber. N 8,04. Gef. N 7,94.

Versuch 17 (XI): Zur Herstellung von (XI) wurden 15,4 g 3,5-Dihydroxybenzoesäure[10] in 30 ccm Methanol gelöst und mit 6,9 g Natrium in 50 ccm Methanol versetzt. Das Lösungsmittel wurde darauf abdestilliert (Rest im Vak.), der Rückstand (hygroskopisch) rasch gepulvert und mit 50 ccm n-Butylchlorid und 0,5 g Natriumjodid im Stahlautoklaven 12 Stdn. auf 180 bis 190° (Bad) erhitzt. Der Autoklaveninhalt wurde nach dem Abkühlen zwischen Wasser und Äther verteilt, die wäßr. Lösung 2mal mit Äther nachgeschüttelt und die vereinigten ätherischen Lösungen getrocknet und abdestilliert. Der ölige Rückstand (25 g) wurde fraktioniert und ergab 18,5 g 3,5-Di-n-butoxy-benzoesäure-butylester. $Sdp._{0,7}$ 210 bis 215°.

8,5 g dieses Esters wurden mit 10 ccm Alkohol, 2,5 g NaOH und 20 ccm Wasser 3 Stdn. rückflußerhitzt. Dann wurde die Lösung mit 300 ccm Wasser verdünnt, mit Tierkohle filtriert und angesäuert. Bei 0° kristallisieren 6,8 g 3,5-Dibutoxybenzoesäure, Schmp. zirka 40°.

Die rohe Säure (2,5 g) wurde mit 10 ccm Benzol und 3 ccm reinem Thionylchlorid 1 Std. rückflußerhitzt. Nach dieser Zeit wurde das Lösungsmittel im Vak. am Wasserbad abdestilliert, 1,5 g Phenol und 10 ccm Benzol zugesetzt und wiederum 1 Std. rückflußerhitzt. Der Ansatz wurde nach dieser Zeit mit 50 ccm Äther verdünnt und 3mal mit sehr verd. Natronlauge ausgeschüttelt (Emulsionsbildung). Die organische Schicht wurde nach dem Neutralschütteln mit Wasser und nach Trocknen verdampft und hinterließ 2,7 g eines dunklen Öles, welches im Kugelrohr destilliert wurde ($Sdp._{0,01}$ 205°), Ausbeute 1,9 g. Die Analysensubstanz wurde im Kugelrohr redestilliert.

$C_{21}H_{26}O_4$ (342,42). Ber. C 73,66, H 7,66. Gef. C 73,58, H 7,50.

Zur Darstellung von (XII) wurde in gleicher Weise 4-hydroxybenzoesaures Dinatriumsalz butyliert, der entstandene Butylester verseift und die 4-Butoxybenzoesäure (Schmp. 146 bis 147°) über das nicht isolierte Säurechlorid in den Phenylester verwandelt (Schmp. 90 bis 92° aus Methanol). Ausbeute 50 bis 60% d. Th.

$C_{17}H_{18}O_3$ (270,31). Ber. C 75,53, H 6,71. Gef. C 75,66, H 6,63.

[10] Org. Synth., Coll. Vol. III, 288 (1955).

Über die Synthese von mit ^{14}C markierten Vorstufen und Abbauprodukten des Lignins*

Von

K. Kratzl, G. Billek, A. Graf und **W. Schweers**

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

Mit 3 Abbildungen

(Eingelangt am 30. Dezember 1955)

Durch Äthanolyse nach *Hibbert* wurden sowohl von der Endstufe (DHP) als auch von einem Zwischenprodukt III (β-Coniferyläther des Guajacylglycerins) der Dehydrierungspolymerisation des Coniferylalkohols nach *Freudenberg* definierte Guajacylpropanketone (*Hibbert*sche Bausteine) erhalten. Auch ein DHP aus hochaktivem Coniferylalkohol ergab im Radioautogramm eindeutig die aktiven *Hibbert*schen Bausteine.

Um eventuell Anhaltspunkte für den Aufbau der Seitenkette des Coniferylalkohols in situ zu erhalten, wurden verschiedene Derivate des Guajakols, die in 4-Stellung Substituenten aller Oxydationsstufen tragen, in der Seitenkette markiert und in Form ihrer Glukoside oder als freie Phenole implantiert. Fast alle Phenole zeigten in den Cambiumzonen scharfe unauswaschbare Lokalisationsspuren.

Außerdem wurden die vermuteten Endstufen nach biologischer Umwandlung und Äthanolyse, die *Hibbert*schen Bausteine, in der Seitenkette markiert, um während der biologischen Vorgänge eventuell stattgefundene Umlagerungen durch den Nachweis der lokalisierten Aktivität in den 3 C-Atomen der Seitenkette zu beweisen.

In unseren letzten Arbeiten[1, 2, 3] haben wir die Synthesen des an verschiedenen Stellen der Seitenkette markierten Coniferins und

* Herrn Prof. Dr. *A. Wacek* in Dankbarkeit zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

[1] *K. Kratzl* und *G. Billek*, Mh. Chem. **84**, 406 (1953).

[2] *K. Kratzl* und *G. Billek*, Holzforsch. **7**, 66 (1953).

[3] *K. Kratzl* und *G. Billek*, Mh. Chem. **85**, 845 (1954).

Syringins beschrieben. Diese Glukoside sind als Inhaltsstoffe des Cambialsaftes weit verbreitet und können nach den Arbeiten *Freudenbergs*[4] unmittelbare Vorstufen des Lignins darstellen. Das bisher in der Natur nicht aufgefundene p-Cumaralkoholglukosid[2, 3] erscheint als Progenitor namentlich des Monocotyledonenlignins zusätzlich zu den beiden bekannten Glukosiden durchaus wahrscheinlich[5].

Diese Glukoside wurden in die Cambiumzonen von Fichtenästchen implantiert und dort von der Pflanze lokal gebunden. Um aber einen Übergang in ligninartige Kondensationsprodukte nachweisen zu können, muß man vorerst beweisen, daß diese scharfe Lokalisation nicht durch hartnäckige Adsorptionsvorgänge vorgetäuscht wird. Im weiteren sollen chemische Abbauprodukte die Ligninähnlichkeit des *in vivo* gebildeten Kondensats zeigen.

Zu den chemischen Abbaumethoden zählt auch die Äthanolyse nach *Hibbert*, die den Übergang einer Zimtalkoholseitenkette in höhere Oxydationsstufen (Phenylglycerine) beweist. Der Nachweis dieses Überganges ist mit inaktivem Material *in vitro* bereits gelungen. Sowohl aus der Endstufe (Dehydrierungspolymerisat[6]) wie auch von einem Zwischenprodukt[7] (III der Reihe *Freudenbergs*) wurden eindeutig die *Hibbert*schen Bausteine erhalten. Um diesen Übergang auch *in vivo* zu beweisen, wurden die aktiven Vorstufen implantiert. Die Aufarbeitung des Äthanolysats mittels Radioautographie des Papierchromatogramms gestattete wohl den Nachweis von aktiven niedermolekularen Abbauprodukten, deren Zuordnung zu den einzelnen *Hibbert*schen Bausteinen jedoch infolge geringer Aktivität und außerdem wegen des Auftretens eines starken Untergrundschleiers, sowie durch Überlagerungen am Chromatogramm sehr unsicher war. Bei der Äthanolyse eines Dehydrierungspolymerisats aus wenig aktivem Coniferylalkohol-(3-^{14}C) ($1{,}6 \cdot 10^6$ Zerfälle/mMol · min) waren ähnliche Erscheinungen festzustellen. Wir haben deshalb zuerst Coniferylalkohol-(3-^{14}C) besonders hoher Aktivität ($5 \cdot 10^8$ Zerfälle/mMol · min) hergestellt und enzymatisch nach *Freudenberg*[8] dehydriert. Durch nachfolgende Äthanolyse konnten wir die *Hibbert*schen Körper in eindeutiger Form am Radioautogramm (Abb. 1) nachweisen.

Über die Biogenese des Coniferins selbst ist bisher nichts bekannt. Es wurde daher eine Reihe von Verbindungen in markierter Form synthe-

---

[4] *K. Freudenberg, H. Reznik, W. Fuchs* und *M. Reichert*, Naturwiss. **42**, 29 (1955).

[5] *K. Freudenberg* und *G. Gehrke*, Chem. Ber. **84**, 443 (1951). — *K. Kratzl* und *W. Schweers*, Chem. Ber., im Druck.

[6] *K. Kratzl* und *W. Schweers*, Mh. Chem. **85**, 1166 (1954).

[7] *W. Schweers*, Dissertation Universität Wien (1955).

[8] *K. Freudenberg* und *H. Schlüter*, Chem. Ber. **88**, 617 (1955).

Abb. 1. Radioautographie eines Papierchromatogramms des Äthanolysates eines DHP aus markiertem Coniferylalkohol

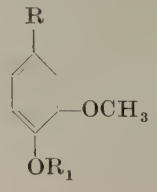
tisiert, die nach Einbau in pflanzliches Gewebe Rückschlüsse, insbesondere auf den Aufbau der Seitenkette, möglich erscheinen lassen. Es sind dies Derivate des Guajakols, die in Stellung 4 Substituenten aller Oxydationsstufen tragen und sowohl als freie Phenole (I bis IV, $R_1 = H$) als auch in Form ihrer Glukoside (V bis VIII, $R_1 = C_6H_{11}O_5$) Anwendung fanden:

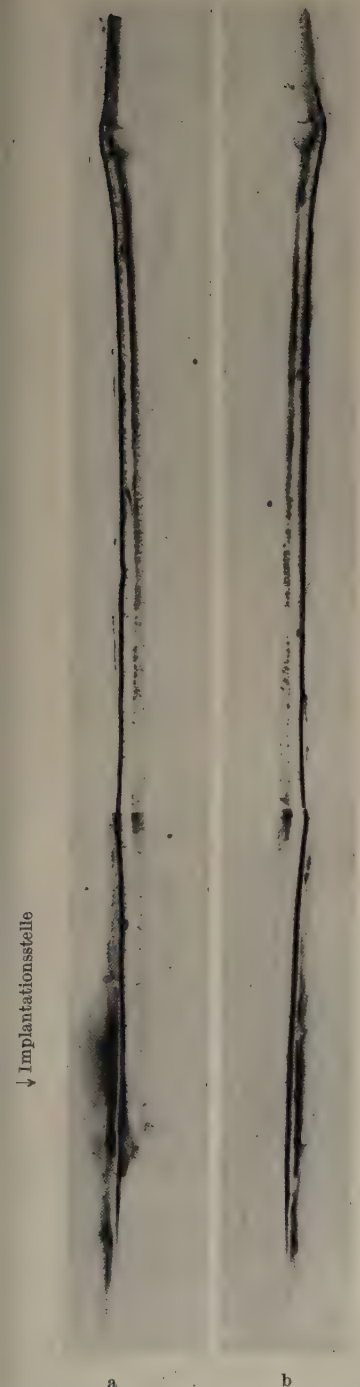
I: Kreosol-(methyl-^{14}C) (R = *CH_3)

II: Vanillylalkohol-(carbinol-^{14}C) (R = *CH_2OH)

III: Vanillin-(carbonyl-^{14}C) (R = *CHO)

IV: Vanillinsäure-(carboxyl-^{14}C) (R = *COOH)





Von dieser Reihe wurde bisher lediglich das Glukovanillin von *Freudenberg*[4, 9] für pflanzenphysiologische Versuche herangezogen und hierbei festgestellt, daß dieses in das Lignin eingebaut wird*. Es ist bemerkenswert, daß zahlreiche der in folgender Arbeit markierten Substanzen, die konstitutionsmäßig recht weit von den Ligninprogenitoren entfernt

[9] *K. Freudenberg, H. Reznik, W. Fuchs* und *M. Reichert*, Angew. Chem. **66**, 109 (1954).

* Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen wurde eine Arbeit von *S. A. Brown* und *A. C. Neish*, Canad. J. Biochem. Physiol. **33**, 948

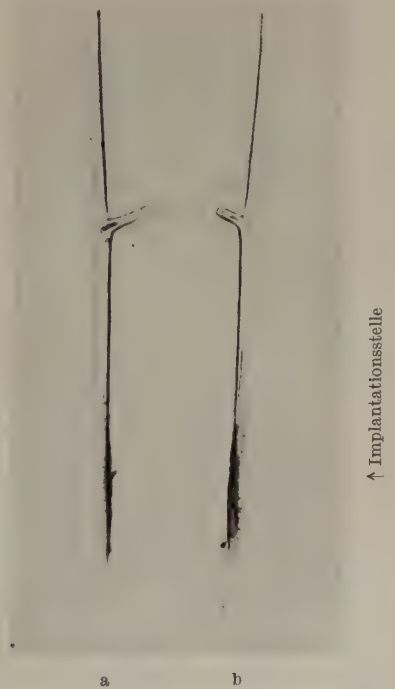


Abb. 2 u. 3. Radioautographien von Implantaten je 2 mg markierten Kreosols (Abb. 2) und Vanillylalkohols (Abb. 3) im 2jähr. Seitenzweige der Fichte. Radialer Längsschnitt 7 Tage auf Kodak X-ray no-screen. Linke Zweighälfte (*a*) wurde ohne weitere Behandlung, rechte Hälfte (*b*) nach je 6stünd. Extraktion mit Benzol-Aceton, Äthanol und Wasser auf den Film gelegt

sind, ebenfalls scharfe und nicht wieder auswaschbare Spuren hinterließen (Abb. 2 und 3).

Diese Substanzen wurden auch auf vorher verschiedenartig verändertes Holzgewebe einwirken gelassen, um über die Adsorptionsverhältnisse Auskunft zu erhalten. Über diese Versuche wird demnächst an anderer Stelle berichtet werden. Hier sei nur erwähnt, daß ein beträchtlicher Teil dieser Verbindungen lediglich an lebendem Gewebe besonders stark festgehalten wird.

Bekäme man aus den Äthanolysaten dieser Verbindungsgruppe definierte *Hibbert*sche Körper, so wäre ein Aufbau der C_3-Seitenkette bewiesen; eine Möglichkeit, die *Freudenberg*[4] bereits andeutete. Zum Nachweis dieses Vorganges war die Synthese der *Hibbert*schen Bausteine in markierter Form notwendig. Denn in jenem komplexen, biologisch äußerst aktiven System wachsender und verholzender Cambiumzellen sind etwaige Umlagerungen keinesfalls auszuschließen. Um diese zu erkennen, ist die Lokalisierung des ^{14}C an den einzelnen Stellen der Endprodukte notwendig. Methoden zum Nachweis der Aktivität für jedes einzelne C-Atom der Seitenkette sind an Hand eindeutig markierter *Hibbert*scher Bausteine ausgearbeitet worden. Diese werden demnächst veröffentlicht[10].

Verlauf der Synthesen

Die Synthese des Coniferylalkohol-(3-^{14}C), ausgehend vom Vanillin-(carbonyl-^{14}C)[2], folgt dem von uns bereits angegebenen Weg[1]. Der Einsatz einer sehr geringen Substanzmenge (100 mg Vanillin) erforderte jedoch gewisse apparative Änderungen (siehe exper. Teil).

Die Synthese des Kreosols (I) durch Reduktion des Vanillins nach *Clemmensen*[11] ließ sich auch bei geringen Ansatzmengen verwenden und wurde ohne Änderung für die markierte Verbindung herangezogen. Hingegen war die bisher unbekannte Glukosidierung des Kreosols mit gewissen Schwierigkeiten verbunden. Die Umsetzung mit Acetobromglukose nach bekannten allgemeinen Methoden[12] lieferte in jedem Fall nur sehr geringe Ausbeuten. Erst die Kondensation mit Pentaacetylglukose mittels Bortrifluorid[13] verlief befriedigend.

Vanillylalkohol-(carbinol-^{14}C) (II) wurde aus Vanillin-(carbonyl-^{14}C) durch katalytische Hydrierung mit *Raney*-Nickel hergestellt. Da die

(1955), veröffentlicht, in der markiertes Vanillin und Vanillinsäure verschiedenen Pflanzen zur Verfügung gestellt und von diesen aufgenommen wurde.

[10] *K. Kratzl* und *G. Billek*, unveröffentlicht.

[11] *R. Schwarz* und *H. Hering*, Org. Synth. **33**, 17 (1953).

[12] *K. Freudenberg* und *G. Gehrke*, Chem. Ber. **84**, 443 (1951). — *F. Mauthner*, J. prakt. Chem. **124**, 318 (1930). — *L. Reichel* und *R. Schickle*, Ann. Chem. **553**, 98 (1942).

direkte Glukosidierung des Vanillylalkohols in zahlreichen Versuchen nicht zum Ziele führte, wurde das vom Glukovanillin ausgehende Verfahren von *Tiemann*[14] herangezogen. Tetraacetyl-glukovanillin-(carbonyl-^{14}C)[2] wurde nach *Zemplen*[15] verseift und mit Natriumamalgam reduziert. Die Aufarbeitung mußte wegen des Einsatzes geringer Substanzmengen gegenüber *Tiemann* modifiziert werden.

Die freie Vanillinsäure-(carboxyl-^{14}C) erhielten wir aus der bereits von uns hergestellten Benzylvanillinsäure-(carboxyl-^{14}C)[2]. Die Glukovanillinsäure-(carboxyl-^{14}C) war vom Tetraacetyl-glukovanillin-(carbonyl-^{14}C)[2] durch Oxydation[16] und Abspaltung der Acetylreste zugänglich.

Die Synthese der markierten *Hibbert*schen Bausteine führte über das 2-Hydroxy-propioguajakon-(3-^{14}C) (IX) zu dessen Äthoxyderivat (X) und zu dem Vanilloylacetyl-(3-^{14}C) (XI). Dazu wurde Propionsäure-(carboxyl-^{14}C)[17] hergestellt und als Natriumsalz isoliert. Natriumpropionat-(carboxyl-^{14}C) konnte in einer Stufe mittels Oxalylchlorid zum Propionylchlorid und weiter mit Veratrol und Aluminiumchlorid zum Propioguajakon-(3-^{14}C) umgesetzt werden. Diese Variante einer Synthese nach *Friedel-Crafts* besitzt für die Herstellung carbonyl-markierter Ketone allgemeine Bedeutung[18]. Aus dem Propioguajakon-(3-^{14}C) wurde schließlich über das 2-Brom-propioguajakon-(3-^{14}C)[19] und 2-Acetoxy-propioguajakon-(3-^{14}C)-acetat das 2-Hydroxy-propioguajakon-(3-^{14}C) (IX)[20] erhalten.

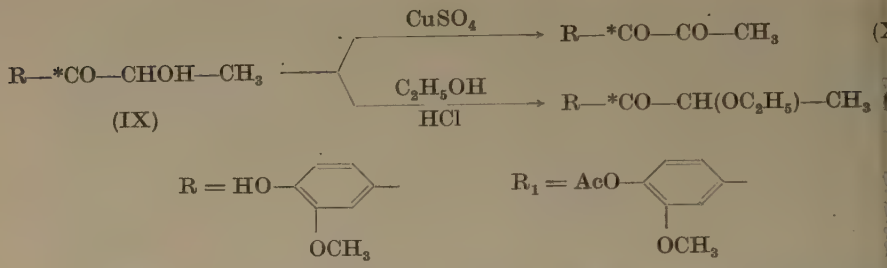
Die Synthesen des 2-Äthoxy-propioguajakon-(3-^{14}C) (X)[21] und des Vanilloylacetyl-(3-^{14}C) (XI)[22] konnten analog bekannten Methoden durchgeführt werden.

$$CH_3CH_2MgJ + {}^*CO_2 \rightarrow (CH_3CH_2{}^*COOH) \xrightarrow{NaOH} CH_3CH_2{}^*COONa \rightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{chlorid}]{\text{Oxalyl-}} (CH_3CH_2{}^*COCl) \xrightarrow[AlCl_3]{\text{Veratrol}} R{-}{}^*CO{-}CH_2{-}CH_3 \xrightarrow{Br_2}$$

$$\rightarrow R{-}{}^*CO{-}CHBr{-}CH_3 \xrightarrow[Ac_2O]{AcONa} R_1{-}{}^*CO{-}CH(OAc){-}CH_3 \xrightarrow{KOH}$$

[13] *H. Bretschneider* und *K. Beran*, Mh. Chem. **80**, 262 (1949).
[14] *F. Tiemann*, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 1597 (1885).
[15] *G. Zemplen*, Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 1613 (1929).
[16] *K. Kratzl* und *M. Nelböck-Hochstetter*, Mh. Chem. **83**, 792 (1952).
[17] *M. Calvin*, Isotopic Carbon, S. 176. New York: J. Wiley and Sons Inc. 1949.
[18] *G. Billek*, unveröffentlicht.
[19] *K. Kratzl*, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 895 (1943).
[20] *A. B. Cramer* und *H. Hibbert*, J. Amer. Chem. Soc. **61**, 2204 (1939).
[21] *K. A. West*, *W. L. Hawkins* und *H. Hibbert*, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 3038 (1941).
[22] *L. Brickman*, *W. L. Hawkins* und *H. Hibbert*, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 2149 (1940).



Guajacylaceton-(3-^{14}C) (XII) wurde aus Vanillin-(carbonyl-^{14}C) über dessen Kondensationsprodukt mit Nitroäthan mit nur unwesentlichen Änderungen gegenüber der Synthese von *Hibbert*[23] hergestellt.

$$R—*CHO + CH_3CH_2NO_2 \rightarrow R—*CH=C(NO_2)—CH_3 \xrightarrow[H_2SO_4]{Fe} \rightarrow R—*CH_2—CO—CH_3 \quad (XII)$$

Experimenteller Teil

Coniferylalkohol-(3-^{14}C)

Ferulasäure-(3-^{14}C). 100 mg Vanillin-(carbonyl-^{14}C) einer Aktivität von $5 \cdot 10^8$ Zerfällen/mMol · min werden in 0,33 ccm Pyridin und 0,02 ccm Anilin gelöst, mit 160 mg Malonsäure versetzt und 7 Stdn. auf 65° erwärmt. Nach dem Erkalten wird der Kolbeninhalt mit 0,5 ccm Salzsäure in 2,3 ccm Wasser verdünnt und gut gekühlt. Ausbeute 104 mg (= 83%) vom Schmp. 170°.

Acetylferulasäure-(3-^{14}C). 104 mg vorstehender Säure werden mit 0,35 ccm Pyridin und 0,25 ccm Essigsäureanhydrid 1 Std. auf 100° erwärmt, im Vak. zur Trockene gedampft, der kristalline Rückstand in 1 ccm Essigsäure gelöst und in ein Zentrifugenröhrchen filtriert. Nach dem Versetzen mit 2 ccm Wasser wird zentrifugiert. Die überstehende Lösung entfernt man durch Absaugen mit einer Injektionsspritze. Schließlich wird das Röhrchen samt Inhalt in einem Exsikkator getrocknet. Ausbeute 76 mg (= 58%).

Acetylferulasäurechlorid-(3-^{14}C). Das Zentrifugenröhrchen mit der trockenen Säure wird mit 0,5 ccm Thionylchlorid beschickt und mit einem „cold finger" versehen. Eine Wattedichtung bietet genügend Schutz vor Luftfeuchtigkeit. Nach 1stünd. Erhitzen in einem Bad von 90° wird der Röhrcheninhalt durch Überleiten von trockenem Stickstoff eingedampft und im Exsikkator völlig getrocknet. Die Ausbeute an hellgelbem, kristallinem Säurechlorid ist praktisch quantitativ.

Coniferylalkohol-(3-^{14}C). Das Säurechlorid vorstehender Stufe wird im Zentrifugenröhrchen durch gelindes Erwärmen in 1 ccm absol. Benzol gelöst und mit 3 ccm absol. Äther versetzt. Als Rührvorrichtung dient ein breitgequetschter Glasstab und als Führung ein T-Stück, das mittels eines Gummistöpsels auf das Röhrchen aufgesetzt ist. Durch das horizontale Rohr des T-Stückes wird Stickstoff eingeleitet. Der Röhrcheninhalt wird mittels flüssiger Luft eingefroren, wobei zum Schutz vor Feuchtigkeit die Rührvorrichtung vorerst lose aufgesetzt ist. Danach fügt man 40 mg $LiAlH_4$ hinzu, überschichtet dieses mit 3 ccm absol. Äther und klemmt dann den

[23] *M. Kulka* und *H. Hibbert*, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 1180 (1943).

Stöpsel fest. Die flüssige Luft wird durch ein Eis-Kochsalzbad ersetzt. Sobald der Röhrcheninhalt hinreichend flüssig geworden ist, wird durch langsames Heben und Senken des Glasstabes $^1/_2$ Std. gerührt. Schließlich wird auf Zimmertemp. erwärmen gelassen und dann zentrifugiert. Die überstehende Lösung wird mittels Injektionsspritze abgesaugt, der kristalline Niederschlag 2mal mit je 5 ccm absol. Äther aufgerührt, jeweils zentrifugiert und die Lösung entfernt. Man fügt nun neuerlich 5 ccm Äther und dann, zur Zersetzung des Komplexes, 3 ccm einer 5%igen Ammoniumkarbonatlösung zu und rührt kräftig. Nach dem Trennen der beiden Schichten wird die obere vorsichtig abgesaugt und in einen *Erlenmeyer*-Kolben überführt. Die Extraktion der wäßr. Phase wird noch 3mal mit je 10 ccm Äther wiederholt, die vereinigten Ätherlösungen mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert, in einem Bad von 30° durch Überleiten von Stickstoff eingeengt, in ein kleineres Gefäß überführt und schließlich in einem Exsikkator völlig eingedampft. Das zurückbleibende hellgelbe Öl (44 mg = 76%) wird in absol. Chloroform gelöst und mit Petroläther versetzt. Ausbeute 32 mg (= 55%) einer Aktivität von $5 \cdot 10^8$ Zerfällen/mMol · min, das ist 0,225 mC/mMol bzw. $2{,}77 \cdot 10^6$ Zerfälle/mg · min.

Kreosol-(methyl-^{14}C) (I)

125 mg Vanillin-(carbonyl-^{14}C)[2] werden in 2 ccm Äthanol und 2,5 ccm konz. Salzsäure mit 2,6 g amalgamiertem Zink nach *Clemmensen*[11] reduziert. Nach Destillation im Kugelrohr erhält man 60 mg (= 55%).

Gluko-kreosol-(methyl-^{14}C) (V)

Tetraacetyl-gluko-kreosol. 920 mg Kreosol, 3,9 g Pentaacetylglukose werden in 20 ccm absol. Benzol gelöst und mit 6 ccm einer Lösung von Bortrifluorid[13] in Anisol (480 mg BF_3) 2 Stdn. geschüttelt. Die Lösung wird danach mit 60 ccm 0,5 n NaOH, dann mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel dampft man unter vermindertem Druck ab und kristallisiert den Rückstand aus 10 ccm Äthanol um. Ausbeute 1,31 g (= 42%) vom Schmp. 145 bis 147°.

$C_{22}H_{28}O_{11}$. Ber. C 56,40, H 6,02. Gef. C 56,43, 56,32, H 6,15, 6,18.

Gluko-kreosol. 1,0 g Tetraacetyl-gluko-kreosol wird in 8 ccm absol. Methanol gelöst und mit 2 ccm 0,5 n Lösung von Natriummethylat in Methanol nach *Zemplen*[15] verseift. Aus Wasser umkristallisiert, werden 510 mg (= 80%) vom Schmp. 169 bis 170° erhalten, wobei das Glukosid nach Trocknen bei Zimmertemp. über Calciumchlorid mit 1 Mol Kristallwasser anfällt.

$C_{14}H_{20}O_7 \cdot H_2O$. Ber. C 52,82, H 6,97. Gef. C 52,83, 52,90, H 6,97, 7,08.

Trocknen im Hochvak. bei 70° entfernt das Kristallwasser nur zum Teil.

$C_{14}H_{20}O_7 \cdot {}^1/_3\, H_2O$. Ber. C 54,90, H 6,80. Gef. C 54,84, 54,77, H 6,89, 6,96.

Gluko-kreosol-(methyl-^{14}C). Für die Darstellung dieser Verbindung wurde obiger Syntheseweg mit einer Ansatzmenge von 80 mg Kreosol-(methyl-^{14}C) genau nachgearbeitet und hierbei 45 mg Gluko-kreosol-(methyl-^{14}C) einer Aktivität von $31{,}6 \cdot 10^6$ Zerfällen/mMol · min erhalten.

Vanillylalkohol-(carbinol-^{14}C) (II)

47,8 mg Vanillin-(carbonyl-^{14}C) werden in 10 ccm Äthanol gelöst und mit *Raney*-Nickel bei Normaldruck und Zimmertemp. hydriert. Danach

wird vom Katalysator filtriert und die Lösung unter vermindertem Druck eingeengt. Der Vanillylalkohol-(carbinol-^{14}C) scheidet sich in großen Kristallen in einer Ausbeute von 25,3 mg (= 53%) aus. Aktivität: $31{,}6 \cdot 10^6$ Zerfälle/mMol · min.

In einem inaktiven Ansatz, ausgehend von 2,0 g Vanillin, werden 1,54 g (= 77%) Vanillylalkohol erhalten.

Gluko-vanillylalkohol-(carbinol-^{14}C) (VI)

135 mg Gluko-vanillin-(carbonyl-^{14}C) werden in 10 ccm Wasser gelöst und mit 3 g 3%igem Natriumamalgam reduziert[14]. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wird das Quecksilber abgetrennt und die alkalische Lösung über einen Kationenaustauscher (Lewatit S 100) filtriert. Nach Eindampfen der Lösung unter vermindertem Druck werden 80 mg (= 60%) amorpher Gluko-vanillylalkohol-(carbinol-^{14}C) erhalten. Ein Umkristallisieren aus absol. Äthanol ist verlustreich.

Vanillinsäure-(carboxyl-^{14}C) (IV)

100 mg Benzylvanillinsäure-(carboxyl-^{14}C)[2] werden in 1 ccm Äthanol gelöst und mit 2 ccm konz. Salzsäure versetzt. Diese Mischung wird $1^1/_2$ Stdn. in einem Bad von 120° unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen im CO_2-Strom wird die ausgefallene Säure abgesaugt und über Kaliumhydroxyd getrocknet. Aus 1,8 ccm Wasser 43 mg (= 66%) vom Schmp. 202 bis 205°.

Gluko-vanillinsäure-(carboxyl-^{14}C) (VIII)

Tetraacetyl-gluko-vanillinsäure-(carboxyl-^{14}C). 400 mg Tetraacetyl-gluko-vanillin-(carbonyl-^{14}C)[2] werden in 7,5 ccm Aceton gelöst und unter Rühren mit 0,3 g Kaliumpermanganat und 0,04 g Kaliumhydroxyd in 10 ccm Wasser oxydiert[16]. Nach Beendigung der Reaktion wird vom Mangandioxyd filtriert und das Aceton unter vermindertem Druck entfernt. Die wäßr. Lösung wird filtriert, gekühlt und mit Salzsäure schwach angesäuert. Die Säure fällt erst klebrig aus und wird nach guter Kühlung kristallin. Ausbeute 160 mg (= 40%) vom Schmp. 173 bis 178°.

Gluko-vanillinsäure-(carboxyl-^{14}C). 160 mg vorstehender Säure und 1 g $Ba(OH)_2 \cdot 8\ H_2O$ werden in 20 ccm Wasser suspendiert und 12 Stdn. gerührt. Die filtrierte Lösung wird durch einen Kationenaustauscher (Lewatit S 100) von Bariumionen befreit und im Vak. eingeengt. Ausbeute 55 mg (= 50%) vom Schmp. 198 bis 204°.

2-Hydroxy-propioguajakon-(3-^{14}C) (IX)

Natrium-propionat-(carboxyl-^{14}C). Aus 1,97 g Bariumcarbonat-^{14}C einer Aktivität von 150 μC werden nach einer allgemeinen Methode[17] 710 mg (= 74%) Natrium-propionat-(carboxyl-^{14}C) erhalten.

Propioguajakon-(3-^{14}C). Eine Schliffeprouvette wird mit 710 mg Natrium-propionat-(carboxyl-^{14}C) und 3 ccm Schwefelkohlenstoff beschickt, mit einem *Dimroth*-Kühler versehen und auf — 10° gekühlt. 0,9 ccm Oxalylchlorid werden mittels eines Trichters (kapillar verjüngte Eprouvette), dessen Rohr durch den Kühler bis in die Schliffeprouvette reicht, rasch einfließen gelassen. Man entfernt das Kühlbad, erwärmt langsam auf 70° und hält das Gemisch weitere 15 Min. bei dieser Temp. Danach ist die Gasentwicklung fast völlig abgeklungen. Nach Kühlen werden 4,2 g Aluminiumchlorid rasch eingetragen;

anschließend wird zur besseren Durchmischung kurz zum Sieden erhitzt und wieder gekühlt. Bei Zimmertemp. fügt man innerhalb 1 Min. durch den Trichter eine Lösung von 1,4 ccm Veratrol in 2,5 ccm Schwefelkohlenstoff zu. Diese rasche Zugabe bewirkt ein ausreichendes Mischen der Reaktionspartner, so daß ein mechanisches Rühren bei einem kleinen Ansatz nicht notwendig ist. Das Gemisch wird bei einer Badtemp. von 70° 1 Std. unter Rückfluß erhitzt und danach bei Zimmertemp. über Nacht stehen gelassen.

Zur Zersetzung werden 10 ccm Wasser und 3 ccm konz. Salzsäure unter Kühlung eintropfen gelassen. Es wird mit insgesamt 50 ccm Äther ausgeschüttelt, der Ätherlösung werden die Phenole mit 40 ccm 1 n NaOH entzogen. Nach Ansäuern dieser Lösung wird erneut ausgeäthert, getrocknet und nach Einengen in einem Kugelrohr mit Stickstoff zur Trockene geblasen.

Zum Entfernen des gebildeten Guajakols wird das gesamte Kugelrohr bei einem Druck von 10 Torr 15 Min. auf 100° erhitzt. Danach wird das Propioguajakon-(3-^{14}C) bei 0,001 Torr und 110 bis 120° Luftbad destilliert. Ausbeute 790 mg (= 60%) hellrotes Öl, das langsam kristallisiert.

2-Brom-propioguajakon-(3-^{14}C). Eine kräftig gerührte Lösung von 790 mg Propioguajakon-(3-^{14}C) in 70 ccm trockenem Chloroform wird bei Zimmertemp. innerhalb von 15 Min. mit 0,23 ccm Brom in 15 ccm Chloroform versetzt. Im Vak. zur Trockene gedampft, erhält man 1,062 g (= 94%) hellrote Kristalle, die nicht weiter gereinigt werden.

2-Acetoxy-propioguajakon-(3-^{14}C)-acetat. 1,062 g vorstehender Verbindung werden mit 2,1 g wasserfreiem Natriumacetat und 7,5 ccm Essigsäureanhydrid 4 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt, in 80 ccm Wasser gegossen und mechanisch bis zur völligen Kristallisation des ausgeschiedenen Öles gerührt. Ausbeute 898 mg (= 78%), die, aus 1,5 ccm Äthanol umkristallisiert, 483 mg (= 42%) ergeben, wobei das Filtrat nach Zusatz von inaktiver Substanz für einen Ansatz geringer Aktivität verwendet wird.

2-Hydroxy-propioguajakon-(3-^{14}C) (IX). 483 mg 2-Acetoxy-propioguajakon-(3-^{14}C)-acetat in 5 ccm absol. Methanol werden mit 0,5 g Kaliumhydroxyd in 5 ccm Methanol 15 Min. zum Sieden erhitzt, filtriert und im N_2-Strom auf $^1/_3$ des Volumens eingeengt. Nach gutem Kühlen wird das Kaliumsalz (411 mg) abgesaugt.

Die Lösung des Kaliumsalzes in 1 ccm Wasser wird mit 0,3 ccm 40%iger Schwefelsäure angesäuert. Das ausgefallene hellgelbe Öl erstarrt bald, wird abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Ausbeute 296 mg (= 87%) vom Schmp. 105°. Die Messung der Aktivität ergab $32{,}9 \cdot 10^6$ Zerfälle/mMol · min, das ist 14,8 μC/mMol.

2-Äthoxy-propioguajakon-(3-^{14}C) (X)

200 mg 2-Hydroxy-propioguajakon-(3-^{14}C) werden in 6 ccm absol. äthanol. Salzsäure (3%ig) gelöst, 14 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und im CO_2-Strom unter vermindertem Druck zur Trockene gedampft. Das rotbraune Öl wird in 10 ccm Äther gelöst, in ein Kugelrohr filtriert und bei 0,001 Torr und 125 bis 130° Luftbad destilliert. Ausbeute 116 mg (= 51%) hellgelbes Öl.

Nach der gleichen Vorschrift kann auch 2-Acetoxy-propioguajakon-acetat zum 2-Äthoxy-derivat umgesetzt werden[7].

Vanilloylacetyl-(3-^{14}C) (XI)

180 mg 2-Hydroxy-propioguajakon-(3-^{14}C) werden in einer warmen Lösung von 520 mg $CuSO_4 \cdot 5\,H_2O$ in 0,8 ccm Pyridin und 0,4 ccm Wasser 2 Stdn.

auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 6 ccm Wasser und 2 ccm konz. Salzsäure verdünnt und ausgeäthert. Der Rückstand dieser Lösung wird bei 0,005 Torr und 120° Badtemp. destilliert. Ausbeute 130 mg (= 73%) gelbes Öl, das rasch kristallisiert. Schmp. 65°.

1-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-propanon-(1-^{14}C) (XII)

1-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-nitro-propen-(1-^{14}C). 250 mg Vanillin-(carbonyl-^{14}C) werden mit 0,25 ccm absol. Methanol, 10 mg Methylamin-chlorhydrat, 8 mg Natriumkarbonat und 0,15 ccm Nitroäthan bei Zimmertemp. 5 Tage stehen gelassen. Nach Kühlen wird der Kristallbrei abgesaugt, auf der Nutsche mit 5%iger Schwefelsäure, dann mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus 0,4 ccm Äthanol 200 mg (= 58%) vom Schmp. 102 bis 103°.

1-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-propanon-(1-^{14}C). 200 mg vorstehender Verbindung werden in 2,2 ccm Äthanol und 5,5 ccm Wasser mit 450 mg Eisenpulver, 20 mg Eisen(III)-chlorid und 0,2 ccm konz. Salzsäure 5 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, filtriert und mit heißem Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wird durch Eindampfen vom Äthanol befreit und mit Benzol extrahiert. Diese Lösung wird zur Trockene gedampft und der Rückstand mit 4 ccm 7 n Schwefelsäure zwecks Verseifung des gebildeten Oxims 24 Stdn. bei Zimmertemp. und dann 4 Stdn. bei 40° stehen gelassen. Es wird neuerlich mit Benzol extrahiert und der Rückstand im Kugelrohr bei 0,01 Torr und 120° destilliert. Ausbeute 110 mg (= 64%) fast farbloses Öl.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium unseres Institutes von Herrn Dr. *W. Padowetz* ausgeführt. Herrn Prof. Dr. *E. Broda* und Dr. *O. Suschny* danken wir für einige Messungen der Radioaktivität.

Herrn Prof. Dr. *J. Kisser* und Herrn *G. Linhardt* (Hochschule für Bodenkultur in Wien) sind wir für die Diskussion botanischer Fragen zu besonderem Dank verpflichtet.

Der Österr. Gesellschaft für Holzforschung danken wir auch an dieser Stelle für die Bereitstellung von Mitteln.

Die Konstitution des Nicotellins* **

Von

Friedrich Kuffner und **Norbert Faderl**

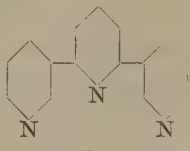
Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

(Eingelangt am 24. November 1955)

Die bei der Oxydation von Nicotellin mit Kaliumpermanganat entstehenden Produkte wurden papierchromatographisch untersucht. Da Nicotinsäure und Pyridin-2,4-dicarbonsäure sicher identifiziert wurden und mit hoher Wahrscheinlichkeit auch die α-Carbonsäure des 3,4′-Bipyridyls vorliegt (Formel VIII), ist unter Berücksichtigung des Infrarotspektrums die Konstitution des Nicotellins als 2,4-Di-(β-pyridyl)-pyridin (IX) festgestellt.

Vor einiger Zeit konnten *F. Kuffner* und *E. Kaiser*[1] zeigen, daß das von *A. Pictet* und *A. Rotschy*[2] entdeckte Tabak-Nebenalkaloid Nicotellin wahrscheinlich als ein Terpyridyl aufzufassen ist. Von vielen der 48 möglichen strukturisomeren Terpyridylen sind Stereoisomere (Atropisomere) denkbar, und es konnte damals keine Auswahl zwischen den Isomeren getroffen werden; doch zeigte das Infrarotspektrum, daß im Nicotellin ebenso wie in den anderen charakteristischen Tabakalkaloiden ein β-substituierter Pyridinring vorhanden sein dürfte. Verschiedene Überlegungen veranlaßten uns[1], die Formel I zu bevorzugen.

Für eine sichere Entscheidung kam in erster Linie die Oxydation des Nicotellins in Betracht. Das Nicotellin ist aber recht schwierig zugänglich, da es im Rohnicotin nur einige Hundertstelprozente ausmacht und nur noch einmal, von *E. Noga*[3], beschrieben



I

* Herrn Prof. Dr. *A. Wacek* zum 60. Geburtstag gewidmet.

** Vorgetragen beim 14. Internat. Kongreß für Reine und Angewandte Chemie in Zürich am 26. Juli 1955.

[1] *F. Kuffner* und *E. Kaiser*, Mh. Chem. **85**, 896 (1954).

[2] *A. Pictet* und *A. Rotschy*, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 696 (1901). Vgl. Arch. Pharmaz. **244**, 388 (1906).

[3] *E. Noga*, Fachl. Mitt. Österr. Tabak-Regie 1914/I/1.

wurde. Es ist zwar als Schädlingsbekämpfungsmittel patentiert worden[4], doch ist es nach dem Gesagten wenig wahrscheinlich, daß es für diesen Zweck tatsächlich zugänglich gemacht wurde.

Uns standen etwas über 0,3 g Nicotellin (Originalpräparat von Dr. *Noga*, Geschenk der Österr. Tabak-Regie) zur Verfügung, so daß die präparative Isolierung der Oxydationsprodukte wenig einladend erschien; wir zogen es daher vor, nach der wohl erstmals von *F. Galinovsky, M. Pöhm* und *K. Riedl*[5] für die Identifizierung von Oxydationsprodukten zwecks Konstitutionsermittlung herangezogenen papierchromatographischen Methode zu arbeiten. Zu diesem Zwecke haben wir[6] die papierchromatographische Trennung und Identifizierung der Pyridin-mono- und -dicarbonsäuren studiert.

Da wir die entscheidenden Oxydationsversuche mit jeweils 10 bis 25 mg Nicotellin durchführten, welche für einige Dutzend Chromatogramme ausgereicht hätten, verfügen wir noch immer praktisch über etwa 0,3 g Nicotellin wie vor der Durchführung der Konstitutionsermittlung.

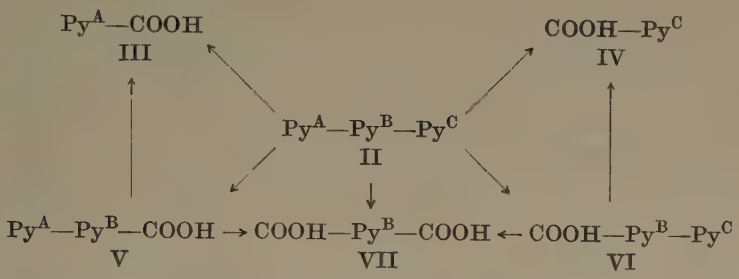
Zur Oxydation verwendeten wir Kaliumpermanganat, welches, wie schon *Pictet* und *Rotschy*[2] berichten, das Alkaloid sehr langsam angreift. Bei einem Vorversuch entnahmen wir stündlich Proben der Oxydationsflüssigkeit zur papierchromatographischen Untersuchung, um den Verlauf der Reaktion kennenzulernen, wie dies zu ähnlichen Zwecken *K. Schlögl, F. Wessely* und *E. Wawersich*[7] getan haben; wir erblicken in einer derartigen Verfolgung des Verschwindens und Erscheinens von Ausgangsmaterial bzw. Reaktionsprodukten einen wichtigen Fortschritt gegenüber der präparativen Aufarbeitung von Serienversuchen. Wir konnten im Falle des Nicotellins feststellen, daß als erstes Oxydationsprodukt Nicotinsäure auftritt, neben welcher bald einige zusätzliche Flecke erscheinen; erst bei protrahierter Einwirkung von Permanganat verschwindet das Nicotellin und die übrigen Oxydationsprodukte, während Nicotinsäure besonders lang nachweisbar bleibt.

Betrachtet man die Formel eines Terpyridyls (II), so ergibt sich, daß durch Angriff auf den mittleren Pyridinring zwei Pyridinmonocarbonsäuren (III, IV) entstehen können, während Angriff an einem der seitlichen Pyridinringe zunächst zu zwei Bipyridyl-monocarbonsäuren (V, VI) führt, welche bei der Weiteroxydation entweder eine Pyridin-dicarbonsäure (VII) liefern oder wieder die schon oben erwähnten Pyridin-monocarbonsäuren (III, IV). Andere stabile Oxydationsprodukte

---

[4] Hercules Glue Co. Ltd., A. P. 2065190 (1936); Chem. Zbl. **1937 I**, 3049.
[5] *F. Galinovsky, M. Pöhm* und *K. Riedl*, Mh. Chem. **81**, 77 (1949).
[6] *F. Kuffner* und *N. Faderl*, Mh. Chem. **86**, 995 (1955).
[7] *K. Schlögl, F. Wessely* und *E. Wawersich*, Mh. Chem. **85**, 961 (1954).

sind nicht zu erwarten, wenn man von Oxalsäure und anderen untypischen Verbindungen absieht.



Tatsächlich fanden wir nach 15- bis 16stünd. Oxydation (neben Nicotellin) Nicotinsäure, aber keine isomere Pyridin-monocarbonsäure (Pyridin-2- oder -4-carbonsäure), obwohl wir uns durch Versuche überzeugten, daß diese beiden Säuren unter den von uns gewählten Oxydationsbedingungen genügend beständig und die angewandten Farbreaktionen genügend empfindlich sind, sodaß der Nachweis dieser Monocarbonsäuren gelingen müßte. Es folgt daraus, daß die seitlichen Ringe des Nicotellinmoleküls beide mittels einer in β-Stellung eingreifenden Bindung an den mittleren Ring gebunden sind. Die im obigen Schema als III und IV bezeichneten Monocarbonsäuren werden also identisch. Von den übrigen im Papierchromatogramm sichtbaren Flecken, welche als Säuren die Fluoreszenz von 4-Methylumbelliferon löschten, gab einer („Fleck Y") sowohl die *König*sche Reaktion (mit Bromcyan und Benzidin), welche das Vorhandensein eines in β- oder γ-Stellung substituierten Pyridinringes anzeigt, als auch Reaktion mit Fe(II)-Ion, welche eine α-ständige Carboxylgruppe in einer Pyridincarbonsäure nachzuweisen gestattet.

Ein anderer Fleck („Z") reagierte nach *König* positiv, gab aber mit Fe^{++} keine Färbung, während ein weiterer Fleck („T") sich hinsichtlich dieser Farbreaktionen gerade umgekehrt verhielt; der erstere (Z) besaß also keine α-Carboxylgruppe, aber einen β- oder γ-substituierten Pyridinkern, der zuletzt beschriebene Fleck (T) dagegen wies offenbar eine α-Carboxylgruppe auf, aber keinen β- (oder γ-) substituierten Pyridinring. Da die Py-Ringe A und C im Falle des Nicotellins β-substituiert sind, kann dieser papierchromatographische Befund nur so gedeutet werden, daß Fleck Y einer Bipyridyl-α-carbonsäure entspricht, die z. B. die Ringe Py^A und Py^B enthält, während Py^C zu einer α-Carboxylgruppe oxydiert erscheint, das heißt aber, daß dieser Ring Py^C, welcher einer der Außenringe ist, in einer α-Stellung des mittleren Ringes Py^B angeordnet ist. Im Falle des oxydativen Nicotellinabbaues ist also eine der Bipyridylcarbonsäuren (Formel V unseres obigen Schemas) als eine

Picolinsäure anzusprechen, welche in Stellung 3, 4, 5 oder 6 mit einem β-Pyridylring substituiert ist; Stellung 6 scheidet aus, da dann Nicotellin mit dem 2,6-Di-(β-pyridyl)-pyridin (Formel I) identisch sein müßte. Diese unsere[1] Annahme hatten wir aber fallen lassen müssen, als uns Herr Prof. Dr. *Cl. Schöpf* (Darmstadt) eine Probe dieser Verbindung, welche 1943 an seinem Institute synthetisiert worden war[8], zum Vergleich schickte und uns ihre Konstanten (sowie die von Salzen) mitteilte, welche von denen des Nicotellins durchaus verschieden waren.

Fleck „T" zeigte durch seine Farbreaktionen an, daß er vielleicht einer Pyridin-dicarbonsäure entsprach (Formel VII des Schemas), die ja natürlich auch eine α-Carboxylgruppe enthalten mußte, während die seitlichen Ringe in ihr nicht vorhanden sind, so daß die *König*sche Reaktion ausbleibt. Der schwache Fleck „Z" wurde von uns nicht näher untersucht, seine Farbreaktionen passen zu der naheliegenden Annahme, daß die andere, Bipyridyl-monocarbonsäure (VI), vorliegt. Wäre übrigens Nicotellin mit der Verbindung I identisch, so müßte VI mit V identisch sein, weil das Molekül von I symmetrisch ist, das heißt der Fleck Z wäre nicht als von Y getrennter Fleck zu beobachten.

Um prüfen zu können, ob Fleck Y tatsächlich einer Bipyridyl-α-carbonsäure entspricht, haben wir in üblicher Weise statt einer punktförmigen Probe eine größere Menge der Oxydationsflüssigkeit in Form eines Streifens auf der Startlinie aufgebracht und nach der papierchromatographischen Trennung die entsprechende Zone ausgeschnitten und eluiert. Bemerkenswert ist, daß unter den zur Abspaltung von α-Carboxylgruppen üblichen milden Bedingungen keine Decarboxylierung eintrat, vielmehr eine Probe bei unverändertem hR_f-Wert[9] wieder den mit Fe^{++} reagierenden Fleck anzeigte. Erst unter schärferen Bedingungen wandelte sich Y in eine neue Verbindung um, welche einen neuen hR_f-Wert besaß, und zwar noch die *König*-Reaktion gab, aber nicht mehr die Reaktion auf α-Carboxylgruppen mit Fe^{++}; dies ist gerade das, was wir bei der Umwandlung von V in sein Decarboxylierungsprodukt zu erwarten hatten. Je nachdem, in welcher Stellung der äußere β-Pyridylring in das Molekül der Bipyridyl-α-carbonsäure Y angreift, kann das Decarboxylierungsprodukt mit dem α,β'-, β,β'- oder β,γ'-Bipyridyl identisch sein; die zuerst genannte Möglichkeit würde der Terpyridylformel I entsprechen, scheidet also aus.

Um festzustellen, ob Y eine vom β,β'- oder vom β,γ'-Bipyridyl ab-

[8] Privatmitteilung Prof. Dr. *Cl. Schöpf*, Darmstadt (Dissert. Frl. *Hagel*, 1943).

[9] An Stelle des üblichen R_f-Wertes haben wir die Verwendung seines Hundertfachen (hR_f) empfohlen, um die lästigen Dezimalen zu ersparen. Auch die Kurzbezeichnungen für die verwendeten Lösungsmittelkombinationen sind unserer früheren Arbeit[6] entnommen.

zuleitende Carbonsäure ist, haben wir die Papierchromatographie von Bipyridylen untersucht und gefunden, daß in einigen von uns herangezogenen Lösungsmitteln das α,α'- und das α,β'-Bipyridyl sehr ähnliche hR_f-Werte besitzen, während das β,β'- und das γ,γ'-Bipyridyl zu einer zweiten Gruppe zusammentreten, deren hR_f-Werte ebenfalls einander nahe liegen. Die beiden übrigen möglichen Bipyridyle sind synthetisch weniger bequem zugänglich, ja es ist fraglich, ob überhaupt beide bekannt sind[9a] und wir haben sie bisher nicht in der Hand gehabt. Jedenfalls aber zeigte sich, daß das Decarboxylierungsprodukt der Säure Y, welches wir als Y_D bezeichnen, in den Lösungsmittelgemischen A 7 und C 6 hR_f-Werte gab, welche denen von β,β'- und γ,γ'-Bipyridyl sehr nahe lagen, aber mit dem des β,β'-Bipyridyls nicht identisch waren. Y_D dürfte also mit dem β,γ'-Bipyridyl identisch sein, wie dies nach obigen Ausführungen im Bereiche der Wahrscheinlichkeit liegt. Der Säure Y wäre dann die Formel VIII zuzuschreiben, dem Nicotellin die Konstitution des α,γ-Di-(β-pyridyl)-pyridins IX.

Nach unserem Oxydationsschema müßte unter den Oxydationsprodukten des Terpyridyls IX auch eine Pyridin-dicarbonsäure (entsprechend VII) aufzufinden sein, deren eine Carboxylgruppe wieder in α-Stellung wie in VIII stehen müßte, während die zweite an Stelle des zweiten Pyridinringes von VIII, also in γ angeordnet sein müßte. Einer Dicarbonsäure konnte nach obigen Überlegungen der Fleck T entsprechen.

Da uns die hR_f-Werte aller isomeren Pyridin-dicarbonsäuren bekannt waren, konnte auch diese Frage gelöst werden; zunächst ergaben sich noch Schwierigkeiten, weil die anfangs von uns angewandten Lösungsmittel bei Gegenwart von Alkali, wie es sich bei der Permanganatoxydation bildet, zur Identifizierung von Pyridin-dicarbonsäuren unbrauchbar sind, wie wir bereits mitgeteilt haben[6]. Als wir aber die eigens für diesen Zweck entwickelten Lösungsmittel auf Basis Salzsäure (B 1 bis B 4) heranzogen, zeigte sich einwandfrei, daß T tatsächlich einer Pyridin-dicarbonsäure entspricht, und zwar der erwarteten Pyridin-2,4-dicarbonsäure.

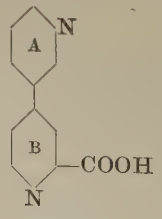
Damit wäre Formel IX für das Nicotellin bewiesen, vorausgesetzt, daß es überhaupt ein Terpyridyl vorstellt. Es sei hier nochmals auf die Elementaranalyse und das Infrarotspektrum hingewiesen. Demgemäß kommt als Bruttoformel des Nicotellins $C_{15}H_{11}N_3$ (eventuell $C_{15}H_{13}N_3$) in Betracht. Das Infrarotspektrum wurde neuerlich aufgenommen, und zwar mit CaF_2-Optik in CCl_4. Es zeigen sich im Bereich von 2,50 bis 3,70 μ nur drei Banden, die ihrer Lage und Intensität nach der =CH-Valenzschwingung zugeordnet werden müssen. Der Bereich der NH-

[9a] *P. Krumholz*, J. Amer. Chem. Soc. 73, 4449 (1951); vgl. dagegen *F. H. Burstall*, J. Chem. Soc. London 1938, 1662.

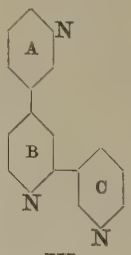
bzw. NH_2-Valenzschwingung ist bandenfrei, ebenso wurde im Bereich der CH_2- und CH_3-Valenzschwingung keine Bande gefunden. Die Wellenlängen der gefundenen Banden sind $3{,}24_3$, $3{,}27_5$ und $3{,}29_5\,\mu$. Dieses Bandentriplett ist durch die Resonanzspaltung der =CH-Valenzschwingung hervorgerufen. Da diese Banden in aromatischen Systemen als schwach beschrieben werden, die CH_3- und CH_2-Gruppe dagegen als stark, müssen für Nicotellin die genannten Gruppen ausgeschlossen werden. Das Grundschwingungsbereich der Wasserstoffvalenzfrequenzen ermöglicht wesentlich sicherere Aussagen als das Bereich der Deformationsschwingungen, in welchem die bei *Kuffner* und *Kaiser* erwähnten Aufnahmen gemacht wurden.

Versucht man nun, eine Verbindung mit der Bruttoformel des Nicotellins zu konstruieren, in welcher die als Nicotinsäure und als Pyridin-2,4-dicarbonsäure sicher nachgewiesen zwei (voneinander verschiedenen) Pyridinringe vorhanden sind, so ergibt sich, daß der nicht direkt erfaßte Rest des Nicotellinmoleküls nur wieder ein Pyridinring sein kann, das heißt, daß die oben gemachte, schon von *Kuffner* und *Kaiser* stammende Annahme, daß Nicotellin ein Terpyridyl ist, zutrifft, und daß also die unter dieser Annahme gezogenen weiteren Schlüsse zu Recht bestehen. Nicotellin hat also die Konstitutionsformel IX, und das fragliche Bipyridyl Y_D, von dem wir allerdings nur einige $h\,R_f$-Werte kennen, ist als β,γ'-Bipyridyl erkannt.

Die auffallende Tatsache, daß Nicotellin von neueren Bearbeitern der Tabakalkaloide nicht erwähnt wird, hatte uns zu der Befürchtung geführt, daß dieses Alkaloid nicht primär in der Tabaklauge enthalten, sondern vielleicht von den älteren Autoren mit noch weniger vollkommenen Aufarbeitungsmethoden als Artefakt erhalten worden sei; da aber bisher in keinem Tabakalkaloid eine β,γ'-Verknüpfung von Pyridinringen beobachtet worden ist, halten wir jetzt die sekundäre Bildung von Nicotellin als thermisches Umwandlungsprodukt anderer Tabakalkaloide für ausgeschlossen.



VIII



IX

Eine Verbindung der Formel IX glaubten *Kuffner* und *Kaiser*[1] synthetisiert zu haben. Sie wurde damals (in nur einem Lösungsmittel-

gemisch) papierchromatographisch untersucht und schien einheitlich zu sein. Wir haben nunmehr Lösungsmittelgemische gefunden, in welchen das Originalpräparat sich als Gemisch mehrerer Pyridinderivate erwies, das bei der Oxydation unter anderem Pyridin-2,6-dicarbonsäure lieferte und wahrscheinlich kleine Mengen von I enthielt.

Experimenteller Teil

Papierchromatographischer Vergleich[10] des Nicotellins mit synthetischem 2,6-Di-(β-pyridyl)-pyridin (I) und dem sogenannten synthetischen 3,2′:4′,3″-Terpyridyl von *Kuffner* und *Kaiser*

Tabelle 1. hR_f-Werte

Lösungsmittelgemisch	Nicotellin	Synthet. Verb. I (Prof. *Schöpf*)	Verbindung von *Kuffner* und *Kaiser*[1]
A 2	43	45	40 + 42 + 46 + 48
A 6	30	30	—
A 7	84	85	88
B 1	01	02	gezogen 01 bis 15
B 3	00	01	01 bis 10
C 3 (Laufstrecke 30 cm)	76	86	80 + 86
C 3 (Laufstrecke 18 cm)	82	92	—
C 6	82	83	—
C 7	88	90	91
D 3	91	—	—
D 4	90	—	—
D 8	86	—	—
E	12	10	09 + 11 + 17 + 20 + 33

Die Verschiedenheit des Nicotellins vom synthet. I ist in einigen Lösungsmitteln deutlich zu sehen, ebenso zeigt sich, z. B. in A 2, C 3 und E, daß die synthet. Verbindung von *Kuffner* und *Kaiser* aus mehreren Komponenten besteht. Zur Sichtbarmachung diente die Bromcyanreaktion nach *König* in der von uns kürzlich[6] beschriebenen Ausführungsform mit Benzidin. Die Färbung von Nicotellin (orangerot) und der synthet. Verbindung I (weinrot) sind deutlich verschieden. Ohne Zusatz von Benzidin färbt sich Nicotellin im BrCN-Dampf rosa, die synthet. Verbindung I von Prof. *Schöpf* gelb. Eine der Komponenten der Verbindung von *Kuffner* und *Kaiser* dürfte mit I identisch sein.

Die Lösungsmittelgemische sind die gleichen, welche wir kürzlich[6] angegeben haben, statt der üblichen R_f-Werte ist ihr Hundertfaches tabelliert, für welches wir die Bezeichnung hR_f (= Hekto-R_f) vorgeschlagen haben (l. c.).

---

[10] Wir arbeiteten aufsteigend unter den kürzlich beschriebenen Bedingungen[6].

Oxydation des Nicotellins und Identifizierung von Oxydationsprodukten

Je nachdem, ob Nicotellin zu einer Pyridinmono- oder einer Pyridindicarbonsäure abgebaut wird, gilt eine der folgenden stöchiometrischen Gleichungen:

$$C_{15}H_{11}N_3 + 10\,O_2 \rightarrow C_6H_5O_2N + 9\,CO_2 + 2\,NH_3, \quad (A)$$
$$C_{15}H_{11}N_3 + 10\,O_2 \rightarrow C_7H_5O_4N + 8\,CO_2 + 2\,NH_3, \quad (B)$$

welche beide den gleichen Sauerstoffbedarf haben. Es schien daher zweckmäßig, auf 10 mg Nicotellin 100 mg $KMnO_4$ zu verwenden. Dementsprechend wurden in einem Vorversuche 10 mg Nicotellin mit 2,5 ml 4%iger Permanganatlösung in der Weise oxydiert, daß zunächst auf dem siedenden Wasserbad zwei Fünftel der Permanganatmenge zugesetzt wurden; nach deren Verbrauch wurde ein weiteres Fünftel zugesetzt und so weiter. Nach 16stünd. Erhitzen war die ganze Menge des Oxydationsmittels verbraucht.

Die Oxydation wurde durch wiederholte Probenahme papierchromatographisch verfolgt, wobei sich zeigte, daß sehr bald alle später zu beschreibenden Oxydationsprodukte auftraten, während das Nicotellin allmählich abnahm, ohne ganz zu verschwinden.

Um eine verbesserte Angreifbarkeit zu erzielen, wurde Nicotellin bei einem Versuch erst mit Bromcyan bei Zimmertemp. 1 Std. stehen gelassen und das unansehnliche Reaktionsprodukt in gleicher Weise oxydiert, doch traten wieder die gleichen Reaktionsprodukte auf; die Oxydation verlief dabei aber rascher.

Für den Hauptversuch wurden also ohne Verwendung von Bromcyan 25 mg Nicotellin wie oben oxydiert. Nach Beendigung der Oxydation wurde filtriert, das abgeschiedene MnO_2 2mal mit je 6 ml Wasser ausgekocht, mit der Oxydationsflüssigkeit vereinigt und alles auf 3 ml eingeengt. Von dieser Menge können viele Dutzend Papierchromatogramme angefertigt werden. Wir gingen so vor, daß mit einigen Tropfen Eisessig auf pH = 5 gebracht und die Hälfte direkt chromatographiert wurde, während die zweite Hälfte zur Trockne verdampft und mit 3mal je 3 ml Butanol-(2) digeriert, filtriert und auf 1 ml eingeengt wurde. Beide Aufarbeitungsmethoden gaben dieselben Ergebnisse im Papierchromatogramm.

Zunächst wurden Lösungsmittel wie A 2, A 7, C 6, D 3 und D 6 verwendet. Wir fanden darin eine Anzahl Flecke, die durch ihre Farbreaktionen mit Ferrosalz bzw. mit Bromcyan und Benzidin (*König*sche Reaktion) auf die Anwesenheit einer α-ständigen Carboxylgruppe bzw. auf die eines nicht in α carboxylierten Pyridinringes untersucht werden konnten. In Verbindung mit ihren $h\,R_f$-Werten konnten sie mit den angegebenen Verbindungen identifiziert werden.

Die Papierchromatogramme zeigen also die Anwesenheit einer Verbindung, welche sowohl die Ferrosalzreaktion als auch *König*sche Reaktion zeigt (Verbindung Y, Formel VIII), ferner eine Verbindung T, welche nur mit Ferrosalz, aber nicht mit Bromcyan und Benzidin reagiert; diese Verbindung gibt untypische und verfälschte $h\,R_f$-Werte, wenn man nicht in salzsauren Lösungsmitteln (B 1 bis B 4) arbeitet; in diesen jedoch ist sie einwandfrei als Pyridin-2,4-dicarbonsäure zu identifizieren. Unter den Verbindungen, welche zwar positive *König*-Reaktion, aber keine Färbung mit Ferrosalz geben, ist stets Nicotinsäure und meist auch nicht oxydiertes Nicotellin zu erkennen.

Tabelle 2. hR_f-Werte der Oxydationsprodukte

Gemisch	Farbreaktion mit Fe^{++} und nach *König* positiv	Nur mit Fe^{++} positive Farbreaktion	Nur positive *König*-Reaktion
A 2.....	38 (Substanz Y)	59 (Substanz T)	60^{11}, 44^{12}, 22
A 7.....	42 („ „)	25 („ „)	84^{12}, 72^{11}, 18
C 6.....	25 („ „)	01 („ „)	82^{12}, 47^{11}
D 3.....	70 („ „)	48 („ „)	91^{12}, 81^{11}
D 6.....	34 („ „)	14 („ „)	81^{12}, 75, 56^{11}
B 1.....	12 („ „)	73^{13}	40^{11}
B 2.....	33 („ „)	80^{13}	60^{11}
B 3.....	02 („ „)	46^{13}	14^{11}
B 4.....	05 („ „)	56 + 66^{13}	20 + 68^{11}

Um festzustellen, ob die beiden Farbreaktionen der Substanz Y auf eine einzige oder eventuell auf zwei verschiedene Verbindungen zurückzuführen sind, wurden zweidimensionale Papierchromatogramme mit den Lösungsmitteln A 7, dann A 2 angefertigt, welche die Einheitlichkeit von Y bestätigen. Dagegen tritt ein neuer Fleck mit positiver *König*-Reaktion auf, der mit Ferrosalz nicht reagiert und im Lösungsmittel A 7 von Nicotinsäure, in A 2 von Nicotellin verdeckt wird.

Beweis der Konstitution von Y (Formel VIII)

Eine größere Menge Oxydationsflüssigkeit wurde entlang der Startlinie eines Papierchromatogrammes aufgetragen und mit A 7 laufen gelassen. Durch Probestreifen wurde die Lage von Y festgestellt, der entsprechende Streifen herauspräpariert und in kleine Stücke geschnitten, die mit 40 ml Alkohol eluiert wurden.

Die alkohol. Lösung wurde stark eingeengt und in einem in eine kleine Kugel endigenden Röhrchen zur Trockne gebracht. Der sehr geringe, weiße Trockenrückstand wurde im Metallbad 1 Std. auf 230° erhitzt, nach dem Erkalten in wenig Alkohol aufgenommen und mit dem Lösungsmittel A 7 papierchromatographiert. Dabei zeigte sich ein einziger Fleck, der in Lage und Farbreaktionen mit Y identisch war, das heißt also, daß die Abspaltung der α-Carboxylgruppe nicht gelungen war. Nun wurde nochmals wie oben erhitzt, jedoch 15 Min. auf 300°. Diesmal trat im Papierchromatogramm neben Ausgangsmaterial ein neuer Fleck (Y_D, das heißt Decarboxylierungsprodukt von Y) auf, und nach neuerlichem Erhitzen (15 Min. auf 360°) ließ sich kein Y mehr nachweisen, während nun der Fleck von Y_D stark auftrat. Y_D gibt mit Ferrosalz keine Färbung, enthält also keine α-Carboxylgruppe, reagiert dagegen in der *König*schen Reaktion auf Pyridinringe positiv. Die schwere Abspaltbarkeit der α-Carboxylgruppe ist auffällig.

---

[11] hR_f-Wert und Farbreaktion entsprechen der Nicotinsäure.
[12] hR_f-Wert und Farbreaktion entsprechen dem Nicotellin.
[13] hR_f-Wert und Farbreaktion entsprechen der Pyridin-2,4-dicarbonsäure.

Die hR_f-Werte von Y_D werden durch Zugabe einer Spur Sodalösung zur Probelösung nicht verändert, es handelt sich also nicht um eine Pyridindicarbonsäure, deren hR_f-Werte alkaliabhängig sind.

Papierchromatographie von Bipyridylen

Um die Identifizierung von Y_D mit einem der bekannten Bipyridyle (vor allem kam β,β'- und β,γ'-Bipyridyl in Betracht) durchführen zu können, wurde das papierchromatographische Verhalten einiger Bipyridyle untersucht. Es zeigte sich, daß nur wenige Lösungsmittel zur Trennung der Isomeren geeignet sind, in manchen Solvenssystemen treten sie aber zu Gruppen zusammen, die sich voneinander gut abheben. Auch die Farbreaktion mit Bromcyan (also ohne Zusatz einer aromatischen Base) sowie die *König*sche Reaktion (Bromcyan + aromat. Base, wir verwendeten Benzidin) gestattet eine Differenzierung zwischen Bipyridylen.

Das hier verwendete Lösungsmittel A 4 besteht aus Butanol-(1), Ameisensäure (Azeotrop) und Wasser im Verhältnis 6 : 2 : 1 (vol.).

Die gefundenen hR_f-Werte sind:

	A 2	A 4	A 7	C 6	C 7
2,2′-Bipyridyl.....	64	63	88	91	91
2,3′-Bipyridyl.....	68	67	87	88	91
3,3′-Bipyridyl.....	41	44	81	82	87
4,4′-Bipyridyl.....	40	42	82	82	88
Y_D (3,4′-Bipyridyl)..	41	—	74	79	—

Die Färbungen der isomeren Bipyridyle mit Bromcyan allein (bzw. mit Bromcyan und Benzidin) sind folgende: 2,2′-Bipyridyl: gelb, dann olivgrün (gelb); 2,3′-Bipyridyl: ocker (gelbbraun); 3,3′-Bipyridyl: gelb (rot); 4,4′-Bipyridyl: beige (blau). Die Substanz Y_D färbt sich mit Bromcyan orange, mit Bromcyan und Benzidin weinrot. Ihre Nichtidentität mit 3,3′-Bipyridyl ist nicht zu bezweifeln.

2,3′-Bipyridyl fluoresziert im Licht der Analysenquarzlampe grüngelb; nach Behandlung mit Bromcyandampf fluoresziert Y_D stark gelbgrün, 3,3′-Bipyridyl erst bei Vorliegen größerer Mengen schwach grün. Eine spezifische Farbreaktion zeigt bekanntlich noch das 2,2′-Bipyridyl mit Eisensalzen.

Oxydation des synthetischen Produktes von *Kuffner* und *Kaiser*

10 mg des als 3,2′;4′,3″-Terpyridyl angesprochenen synthetischen Produktes[1], das jetzt als Gemisch erkannt wurde (siehe oben), wurden in ähnlicher Weise wie das Nicotellin oxydiert und papierchromatographiert. In den Lösungsmitteln B 1 bis B 4 konnte die Pyridin-2,6-dicarbonsäure einwandfrei nachgewiesen werden, in B 1 trat sehr schwach auch der Fleck der Pyridin-2,4-dicarbonsäure auf. Sicher nachgewiesen wurde auch Nicotinsäure, daneben traten in A 2, A 7 und D 3 noch Flecke von Verbindungen auf, welche teils Ferroreaktion auf α-Carbonsäuren von Pyridinderivaten,

teils *König*-Reaktion, teils beide gaben, schließlich auch eine mittels Bromphenolblau nachweisbare Säure, welche die beiden Pyridinreaktionen nicht gab.

Herrn Prof. *Schöpf* danken wir verbindlichst für die Überlassung einer Probe der synthetischen Verbindung I, Herrn *F. Grass* (I. Chem. Institut der hiesigen Universität) für Aufnahme und Interpretation des Infrarotspektrums; der Österr. Tabak-Regie sind wir für die wertvolle Unterstützung der vorliegenden Untersuchungen und ganz besonders für die Überlassung des Originalpräparats von Nicotellin (hergestellt von Dr. *E. Noga*) zu größtem Dank verpflichtet.

Über einige Fraktionierungen laugenlöslicher Anteile von Kunstfaser-Zellstoffen* **

Von

T. N. Kleinert*, V. Moessmer und W. Wincor**

Aus der Zellwolle Lenzing A. G., Lenzing, Oberösterreich

(Eingelangt am 28. November 1955)

Aus Fichten- und Buchen-Kunstfaserzellstoffen wurden β- und γ-Cellulosen präparativ hergestellt und diese polymeranalog nitriert. Die entstandenen Nitrate wurden durch Behandeln mit Aceton in einen löslichen und unlöslichen Teil getrennt, die gewichtsmäßig bestimmt wurden. Die acetonlöslichen Nitratanteile wurden aus den Acetonlösungen durch steigende Wasserzusätze fraktioniert gefällt und die Fraktionen gewichtsmäßig bestimmt; weiters wurden die reduzierten Viskositäten der Fraktionen bestimmt. Während die Stickstoffgehalte der acetonlöslichen Nitratanteile etwa jenen von Cellulosenitraten entsprechen, betragen die Stickstoffwerte der acetonunlöslichen nur etwa die Hälfte bis ein Drittel davon. In den acetonlöslichen Anteilen liegen im wesentlichen Hexosane vor. Die höchsten Fraktionen der β-Cellulosen enthalten Anteile bis annähernd etwa DP 200. Im Gegensatz dazu bestehen die acetonunlöslichen Nitratanteile von β- und γ-Cellulosen hauptsächlich aus Mischungen von Nitraten von Pentosanen und Polyuronsäuren. Die Acetonlöslichkeit von Nitraten laugenlöslicher Anteile aus Kunstfaserzellstoffen gibt demnach orientierende Hinweise auf die chemische Zusammensetzung dieser Anteile.

Die laugenlöslichen Anteile von Kunstfaserzellstoffen beeinflussen die Verarbeitung[1, 2, 3] derselben, aber auch die Eigenschaften der daraus

* Herrn Prof. Dr. *A. Wacek* zum 60. Geburtstag gewidmet.

** Die vorliegenden Untersuchungen wurden bereits in den Jahren 1952 und 1953 durchgeführt.

*** Gegenwärtige Anschrift: Pulp and Paper Research Institute of Canada, Montreal.

[1] *T. Kleinert* und *W. Wincor*, Svensk Papperstidn. **53**, 638 (1950).

[2] *A. Buurman*, Text. Res. J. **23**, 888 (1953).

[3] *W. Bandel*, Das Papier **7**, 306 (1953). — *R. Gaebel*, Kunstseide u. Zellwolle **27**, 307 (1949).

hergestellten Spinnfasern[4, 5]. Es handelt sich um Produkte, die nur zum Teil als unter den Sammelbegriff „Hemicellulosen"[6] fallend betrachtet werden können, da sie teilweise durch die Aufschluß- und Bleichvorgänge weitgehende Veränderungen erlitten haben.

Zweck der vorliegenden Untersuchungen war es, durch Fraktionierungen von β- und γ-Cellulosen aus Fichten- und Buchenkunstfaser-Zellstoffen Anhaltspunkte über Zusammensetzung und Kettenlängenverteilung dieser Materialien zu gewinnen. Eine besondere Schwierigkeit besteht darin, daß sowohl die Hemicellulosen der Holzgewebe[7–10], als auch die laugenlöslichen Anteile von Zellstoffen[2, 3] Gemische darstellen, deren Komponenten sich nicht nur in den Molekülgrößen, sondern auch in der chemischen Zusammensetzung unterscheiden. Im wesentlichen liegen Hexosane, Pentosane, Polyuronsäuren und Oxydationsprodukte dieser Stoffe vor.

Für die Fraktionierung und die Bestimmung der Polydispersität von Hemicellulosen sind verschiedene Methoden in Anwendung, wie z. B. die fraktionierte Fällung aus Laugenlösungen mit Viskosimetrie der Fällungsprodukte in Laugen[7, 11] oder die Herstellung und fraktionierte Fällung organischer Ester[9, 10, 12] der Hemicellulosen mit Osmometrie der Esterfraktionen. Eine weitere Möglichkeit besteht in der polymeranalogen Nitrierung der Hemicellulosen und fraktionierten Auflösung[13] in geeigneten Lösungsmitteln bzw. in der fraktionierten Fällung[14] der Acetonlösungen der Nitrate durch steigende Wasserzusätze. Im Falle der Fraktionierung von chemisch unterschiedlichen[15] Hemicellulosenitraten ergibt sich jedoch der ungünstige Umstand, daß Nitrate mit niederem Stickstoffgehalt in Aceton unlöslich sind. Dementsprechend können nur gewisse Teile der Nitrate in Lösung gebracht und fraktioniert werden. Diesem Nachteil steht gegenüber, daß sich aus der Menge des

[4] *R. Bartunek*, Das Papier **6**, 120 (1952).
[5] *W. E. Davis*, Ind. Eng. Chem. **43**, 516 (1951).
[6] *L. E. Wise*, Wood Chemistry, 2nd Edition, S. 369. New York: Reinhold Publishing Corp. 1952.
[7] *E. Husemann*, J. prakt. Chem. **155**, 13 (1940).
[8] *T. E. Timell* und *E. C. Jahn*, Svensk Papperstidn. **54**, 831 (1951).
[9] *J. D. Wethern*, Tappi **35**, 267 (1952).
[10] *J. O. Thompson* und *L. E. Wise*, Tappi **35**, 331 (1952).
[11] *E. Waldmann*, *V. Prey* und *W. Krzandalsky*, Das Papier **8**, 84 (1954).
[12] *M. A. Millet* und *A. J. Stamm*, J. Physic. Coll. Chem. **51**, 134 (1947).
[13] *E. Dymling*, *H. W. Giertz* und *B. G. Ranby*, Svensk Papperstidn. **58**, 10 (1955).
[14] *H. Dolmetsch* und *F. Reinecke*, Zellwolle- u. dtsch. Kunstseidenztg. **5**, 219 (1939). — *H. Staudinger* und *R. Mohr*, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 2296 (1937).
[15] *J. R. Simmons*, Proc. Techn. Sect. Paper Makers' Assoc. **33**, 513 (1952).

Unlöslichen Hinweise für die nicht den Hexosen angehörigen Anteile ergeben. Dies aber erscheint im Falle der laugenlöslichen Anteile von Kunstfaserzellstoffen von besonderem Interesse.

In diesem Zusammenhang haben wir β- und γ-Cellulosen verschiedener Kunstfaserzellstoffe polymeranalog[14] nitriert, die in Aceton unlöslichen Rückstände gewichtsmäßig bestimmt und das Acetonlösliche selbst durch steigende Wasserzusätze fraktioniert gefällt. Die prozentuellen Gewichtsanteile sowie die reduzierten Viskositäten $\left(\frac{\eta \text{ spez.}}{c}\right)$ der Einzelfraktionen wurden bestimmt. Die Befunde sind in den Tabellen 1, 2 und 3 dargestellt.

Tabelle 1. Fichtenzellstoff

a) *β-Cellulose:* acetonunlöslicher Teil des Nitrats 2,7% *Fraktionierung des acetonlöslichen Teiles:*

Fraktion	Gew.-%	$\frac{\eta \text{ spez.}}{c}$
1	12,5	0,234
2	15,4	0,091
3	21,0	0,037
4	28,8	0,020
5	22,3	0,012

b) *γ-Cellulose:* acetonlöslicher Teil des Nitrats 8,3% *Fraktionierung des acetonlöslichen Teiles:*

Fraktion	Gew.-%	$\frac{\eta \text{ spez.}}{c}$
1	27,8	0,028
2	23,9	0,019
3	12,9	0,017
4	35,3	0,013

Tabelle 2. Buchenzellstoff

a) *β-Cellulose:* acetonunlöslicher Teil des Nitrats 7,4% *Fraktionierung des acetonlöslichen Teiles:*

Fraktion	Gew.-%	$\frac{\eta \text{ spez.}}{c}$
1	3,6	0,245
2	8,4	0,133
3	15,5	0,066
4	18,9	0,037
5	53,6	0,015

b) *γ-Cellulose:* acetonunlöslicher Teil des Nitrats 51,4% *Fraktionierung des acetonlöslichen Teiles:*

Fraktion	Gew.-%	$\frac{\eta \text{ spez.}}{c}$
1	22,3	0,024
2	33,3	0,015
3	44,4	0,011

Wie die Befunde zeigen, bestehen zwischen den β- und γ-Cellulosen im allgemeinen und zwischen solchen aus Fichten- und Buchenzellstoffen im besonderen große Unterschiede. Der acetonunlösliche Teil der Nitrate

Tabelle 3. Buchenzellstoff

a) *β-Cellulose:* acetonunlöslicher Teil des Nitrats 14,5% *Fraktionierung des acetonlöslichen Teiles:*

Fraktion	Gew.-%	$\frac{\eta \text{ spez.}}{c}$
1	7,0	0,153
2	27,3	0,070
3	35,9	0,025
4	29,9	0,014

b) *γ-Cellulose:* acetonunlöslicher Teil des Nitrats 42,6% *Fraktionierung des acetonlöslichen Teiles:*

Fraktion	Gew.-%	$\frac{\eta \text{ spez.}}{c}$
1	8,6	0,030
2	31,5	0,019
3	59,9	0,013

ist in allen Fällen bei den γ-Cellulosen größer als bei den β-Cellulosen. Besonders hoch ist der acetonunlösliche Anteil bei den Buchen-γ-Cellulosen, der etwa die Hälfte des Gesamtnitrats beträgt. Es ist dies auf den hohen Pentosangehalt der Buchen-γ-Cellulose und die Unlöslichkeit der Pentosannitrate in Aceton zurückzuführen. Auch die in der γ-Cellulose anwesenden Uronsäuren bilden unlösliche Nitrate. Wie *Timell*[16] in sehr gründlichen Untersuchungen der Fraktionierung von Cellulosenitraten aus Acetonlösungen kürzlich gezeigt hat, ergibt sich dabei nicht nur eine Fraktionierung nach Kettenlängen, sondern auch nach dem Nitratstickstoffgehalt. In den vorliegenden Untersuchungen zeigten die höheren Fraktionen der acetonlöslichen Nitrate aus β-Cellulosen Stickstoffgehalte von etwa 13,1 bis 13,3%, wie sie auch bei normalen Cellulosenitraten gefunden werden. Es ist dies ein Hinweis, daß in diesen Fraktionen im wesentlichen Hexosane vorliegen. Im Gegensatz dazu zeigten die acetonunlöslichen Teile der Nitrate von β- und γ-Cellulose aus Kunstfaserzellstoffen Stickstoffgehalte, die nur etwa die Hälfte bis ein Drittel der obigen Werte betrugen. Beim Lösen von polymeranalog nitrierten β- und γ-Cellulosen aus Kunstfaserzellstoffen ergibt sich demnach eine gewisse Trennung zwischen den Hexosanen, deren Nitrate im wesentlichen acetonlöslich sind, und den Pentosanen und polymeren Uronsäuren, deren Nitrate in Aceton unlöslich sind. Eine Berechnung von DP-Werten für Nitratfraktionen von laugenlöslichen Anteilen aus Kunstfaserzellstoffen auf Grund von Viskositätsdaten erscheint aus mehreren Gründen problematisch. Die entsprechenden Km-Werte sind nicht bekannt; sie werden anscheinend nicht nur vom Stickstoffgehalt der Fraktionen, sondern auch noch von anderen Faktoren beeinflußt.

So können in pentosanhaltigen Anteilen von Hemicellulosen, wie

[16] *T. E. Timell*, Svensk Papperstidn. 58, 1, 234 (1955). — *T. E. Timell* und *J. L. Snyder*, Text. Res. J. 25, 870 (1955).

Purves[17] kürzlich zeigte, auch verzweigte Kettenmoleküle vorliegen, für die naturgemäß das Viskositätsgesetz von *Staudinger* nicht gültig ist. Am ehesten noch wird man für die höheren, hauptsächlich Hexosane enthaltenden Fraktionen von β-Cellulosen eine orientierende DP-Berechnung mit Hilfe der für Cellulosenitrat gültigen Km-Konstanten vornehmen können. Bei Verwendung der *Staudinger*schen Km-Konstante (11×10^{-4}) errechnen sich aus den Viskositätsdaten für die höchsten Fraktionen der β-Cellulose von Fichten- und Buchen-Kunstfaserzellstoffen DP-Werte, die größenordnungsmäßig etwa 200 betragen. Dagegen scheinen die längsten Ketten in den γ-Cellulosen nur etwa ein Zehntel davon und weniger zu betragen.

[17] *C. B. Purves*, Vortrag auf der Sommertagung der Canadian Pulp and Paper Association, Technical Section, in Quebec, 6. bis 8. Juni 1955.

Beiträge zur Gewinnung von Hirudin, der Wirksubstanz des medizinischen Blutegels (Hirudo medicinalis L.)*

Von

Fr. Schremmer, II. Zoologisches Institut der Universität Wien
O. Hromatka, I. Chemisches Laboratorium der Universität Wien
E. Deutsch, I. Medizinische Klinik der Universität Wien, und
C. Csoklich, Forschungslabor. d. Arzneimittelfabrik Dr. Kutiak u. Co., Wien

(Eingelangt am 29. Dezember 1955)

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde Hirudin, die blutgerinnunghemmende Wirksubstanz von Hirudo medicinalis L., dadurch gewonnen, daß man Blutegel physiologische Kochsalzlösung, mit oder ohne Zusatz von roten Blutkörperchen, saugen ließ und den Darminhalt künstlich entnahm. Außer dem Darminhalt enthält auch die Futterrestlösung Hirudin, wodurch bewiesen wurde, daß der Egel diesen Wirkstoff auch in die Bißwunde abgibt. Das angereicherte Rohhirudin wurde auf seine gerinnunghemmende Wirkung mit Kaninchenblut und Pferdeblut getestet und seine Antithrombinwirkung, Wirkung auf die Rekalzifikationszeit, Prothrombinzeit und Thrombingerinnungszeit von Oxalatplasma untersucht. Die Untersuchungen zeigen, daß die II. Phase der Blutgerinnung beeinflußt wird. Der Temperatureinfluß (100°, 70° und 37°) auf Lösungen der Wirksubstanz wurde untersucht, ebenso die Wirkung angereicherter Rohprodukte auf das lebende Kaninchen. Bei wiederholter Injektion trat kein anaphylaktischer Schock auf.

Die Reinigung des angereicherten Rohproduktes durch Papierelektrophorese wird beschrieben.

Obwohl das Hirudin als blutgerinnunghemmende Wirksubstanz der Blutegel seit langer Zeit eine oftmalige Bearbeitung in der chemischen und physiologischen Literatur gefunden hat, war seine chemische Zu-

* Herrn Prof. Dr. *A. Wacek* zum 60. Geburtstag mit den besten Wünschen gewidmet *(O. H.)*.

sammensetzung unbekannt geblieben. Es ist ein Verdienst der Arzneimittelfabrik Dr. Kutiak u. Co., eine neuerliche Bearbeitung dieses Problems durch Zoologen, Chemiker und Mediziner angeregt und ermöglicht zu haben. Während die Untersuchungen liefen, wurden die Arbeiten von *Marckwardt* [Naturwiss. **42**, 537 (1955)] als vorläufige Mitteilung bekannt. Obwohl durch diese ausgezeichnete Untersuchung ganz wesentliche Aussagen über die chemische Natur des Hirudins gemacht werden konnten, sollen doch die von unserem Arbeitskreis erhaltenen Ergebnisse in der folgenden Untersuchung veröffentlicht werden, weil sie, wenn auch noch lückenhaft und unvollständig, doch interessierten Fachkollegen einige Anregungen für weitere Untersuchungen bieten könnten. Bei den in der Literatur bekannten Verfahren zur Isolierung von Hirudin, des die Blutgerinnung aufhebenden Bestandteiles der Blutegel, bedienten sich die Verfasser der zerkleinerten Köpfe oder der präparierten Schlundringe der getöteten Tiere[1–5]. Die Ausbeuten an wirksamer Substanz zeigten sich von der Züchtung, der Fütterung und dem Alter der Blutegel abhängig.

A. Hirudingewinnung aus dem lebenden Egel

Der vorliegenden Arbeit wurde von zoologischer Seite der Gedanke zugrunde gelegt, eine Hirudingewinnung aus den *lebenden* Egeln zu ermöglichen. Diese Problemstellung ließ die Möglichkeit offen, bei spezieller Züchtung und künstlicher Fütterung die Egel zu wiederholten Malen zum Saugakt und damit zur Hirudinabgabe zu bringen.

Während des Saugaktes gibt der Blutegel bekanntlich Hirudin in das aufgesaugte Blut ab. Die Versuche zur Isolierung der blutgerinnunghemmenden Substanz sollten daher an der aus dem Egeldarm gewonnenen Futterlösung durchgeführt werden. Aber auch die Restfutterlösung sollte in die Untersuchung einbezogen werden, um die bisherige Vermutung, daß der Blutegel Hirudin in die Saugwunde abgibt, exakt zu beweisen.

Es wurden zunächst Fütterungsversuche angestellt. Von Zecken (Ixodes ricinus) ist bekannt, daß sie physiologische Kochsalzlösung, die auf Körpertemperatur erwärmt ist und durch eine tierische Membran gesaugt werden muß, gerne annehmen. Ähnliche Versuche wurden auch mit Blutegeln angestellt[6].

Bei den eigenen Versuchen wurde für den Saugakt eine im aufgeblasenen Zustand getrocknete und gespaltene Schweinsblase verwendet. Die Spaltung

[1] *J. Haycraft*, Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **18**, 209 (1884).
[2] *J. C. Bock*, Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **41**, 160 (1898).
[3] *C. Jacobi*, D. R. P. 146103, Klasse 30 h, ausgegeben 21. 10. 1902.
[4] *E. Sachse* u. Co., D. R. P. 147637, Klasse 30 h, ausgegeben 10. 12. 1903.
[5] *E. Sachse* u. Co., D. R. P. 150805, Klasse 30 h, ausgegeben 11. 4. 1904.
[6] *L. Löhner*, Biol. Zbl. **35**, 385 (1915).

ist notwendig, da die unvorbereitete Schweinsblase im gequollenen Zustand von den Egeln nicht durchschnitten werden kann. Die als Nährlösung verwendete physiologische Kochsalzlösung wurde in einer Eprouvette auf 37 bis 40° erwärmt, mit der gespaltenen Schweinsblase verschlossen und die Versuchstiere angesetzt. Die Egel saugten meist bis zur maximalen Füllung des Darmes.

Die Versuche, gefütterte Egel durch chemische oder elektrische Reizung zum Erbrechen zu bringen, waren nicht ganz befriedigend. Die gereizten Tiere geben sehr viel schleimiges Hautsekret ab, und der erbrochene Darminhalt wird mit Stoffen vermengt, die bei der Isolierung des Hirudins nicht erwünscht sind. Die besten Erfolge wurden durch Bepinseln der satten Egel mit konzentrierter Kochsalzlösung erzielt.

Für die ersten Versuche zur Hirudinisolierung dienten auf diese Art erhaltene Proben. Für spätere Versuche bewährte sich die Methode der Punktion:

Die satten Tiere wurden auf ein feuchtes Tuch gelegt und mit einem breiten Streifen grober Müllergaze überspannt. Dadurch werden die Tiere festgehalten, wobei ihre Rückseite durch den Gitterstoff hindurch sichtbar bleibt. Die Egel wurden etwa im zweiten Körperdrittel in der dorsalen Mittellinie mit der Nadel einer Rekordspritze angestochen und der Darminhalt wurde abgesaugt.

Die in der Eprouvette zurückbleibende Futterlösung wurde auf Grund der bereits erwähnten Überlegungen gleichfalls für Isolierungsversuche aufbewahrt.

Bei einem ersten Versuch wurden 8 Tiere mit physiologischer Kochsalzlösung gefüttert.

B. Gewinnung von Rohhirudin aus Darminhalt und Restfutterlösung

Die Isolierung des wirksamen Bestandteiles aus der aus dem Darm gewonnenen Futterlösung und aus der Futterrestlösung erfolgte getrennt, in Anlehnung an die Angaben von *Jacobi*[3].

Die hirudinhaltigen Lösungen wurden auf 80 bis 85° erwärmt und zur Koagulation der fremden Eiweißstoffe mit 10%iger Essigsäure auf den pH-Wert 4,5 gebracht. Um Verluste an wirksamer Substanz zu vermeiden, darf die saure Lösung nur kurz erwärmt werden. Anschließend wurde rasch gekühlt und die Lösung durch tropfenweise Zugabe einer 10%igen Natriumkarbonatlösung neutralisiert. Bei langsamem Ansteigen des pH-Wertes wurde ein weiterer Teil der Proteine ausgefällt. Der Niederschlag wurde durch Zentrifugieren abgetrennt, 2mal in wenig physiologischer Kochsalzlösung aufgeschlämmt und erneut zentrifugiert. Die schwach rosa gefärbten, klaren Lösungen wurden bis zum Verschwinden der Halogenreaktion dialysiert. Die Dialysierdauer ist von der Größe und Qualität der verwendeten Dialysiermembran abhängig und betrug zirka 16 Stdn. Sie wurde durch einige Versuche festgelegt, da bereits *Bodong*[7] eine Abnahme an wirksamer

[7] *A. Bodong*, Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **52**, 242 (1904).

Substanz bei größeren Dialysezeiten festgestellt hatte. Um während der Dialyse jede Fäulniserscheinung zu vermeiden, wurde in die zu dialysierende Lösung ein Thymolkristall gelegt.

Nach Beendigung der Dialyse wurde die Lösung im Vak. bei Zimmertemp. eingeengt. Die Entfernung der letzten Wasserreste erfolgte im Vakuumexsikkator über konz. Schwefelsäure und Ätznatron.

Diese Aufarbeitungsmethode zur Gewinnung der Rohsubstanz wurde bei allen weiteren Versuchen beibehalten. Versuche, die wirksame Substanz durch Einwirkung von Chloroformdämpfen oder durch Ausfällen mit Alkohol[2, 3] zu isolieren, verliefen unbefriedigend und unter Verlust der Hirudinaktivität.

Für eine grobe Abschätzung der gerinnunghemmenden Wirkung wurden bei den ersten Isolierungsversuchen die erhaltenen Substanzen mit frischem Kaninchenblut getestet. Bei den nachfolgenden Versuchen zur Reinigung des Rohhirudins wurde der Hirudingehalt durch den Nachweis der Antithrombinwirkung in einem geeigneten Gerinnungssystem, bestehend aus Thrombin und Fibrinogen, festgelegt.

Die nach der angeführten Methode aus dem Darm von 8 Egeln gewonnene Futterlösung lieferte 22,3 mg Substanz (A), die Futterrestlösung 9,5 mg Substanz (B). Substanz A war in 0,6%iger Natriumchloridlösung größtenteils unlöslich, Substanz B hingegen wesentlich besser löslich.

Die für die Feststellung der gerinnunghemmenden Wirkung bereiteten Lösungen enthielten 2 mg Substanz A/ml (Lösung A) bzw. 1 mg Substanz B/ml (Lösung B).

Tabelle 1. Feststellung der gerinnunghemmenden Wirkung

Probe Nr.	Lösung A ml	Frisches Kaninchenblut, ml	Gerinnt nach Min.
1	2	1	nach 1 Std. 42 Min. noch flüssig, nach 17 Stdn. geronnen
2	1	1	27
3	1	3	1
4	1	5	1
	Lösung B		
1	2	1	nach 17 Stdn. noch flüssig
2	1	1	1
3	1	3	1
4	1	5	sofort

Bei einer Wiederholung des Versuches wurden aus 12 Egeldarmfüllungen 74,1 mg Rückstand (Substanz A) und aus 12 Futterröhrchen 25,4 mg Rückstand (Substanz B) gewonnen. Beide Substanzen wurden in 0,6%iger Natriumchloridlösung gelöst, und zwar so, daß jede Lösung

2 mg Substanz pro ml enthielt. Getestet wurde einmal mit Kaninchenblut, einmal mit frischem Pferdeblut. Das Ergebnis stimmte im wesentlichen mit dem ersten Versuch überein. Das Blut blieb nur in den Proben, und zwar über 24 Stdn. ungeronnen, die 1 ml Blut und 2 ml Lösung A oder B enthielten.

Bei einem weiteren Versuch wurde die aus dem Darm gefütterter Egel gewonnene Natriumchloridlösung und die Futterrestlösung unmittelbar, also ohne weitere Aufarbeitung, geprüft.

Tabelle 2. Feststellung der gerinnunghemmenden Wirkung

Probe Nr.	Lösung A ml	Pferdeblut ml	Gerinnung	Anmerkung
0	2 ml 0,6%ige NaCl	2	sofort	Vergleichsprobe
1	2	2	8 Stdn. ungeronnen	
2	1	2	nach 2 Stdn. noch flüssig	nach 8 Stdn. koaguliert

Die Futterrestlösung erwies sich als etwas weniger wirksam: die der Probe Nr. 1 entsprechende Mischung war schon nach 1 Std. 35 Min. geronnen.

Alle Versuche zeigten, daß die aufgenommene Nahrung Hirudin enthält und der saugende Egel auch Hirudin in die Saugwunde hinein abgibt.

Damit wurde zum erstenmal der objektive Beweis erbracht, daß der Blutegel während des Saugaktes, zumindest aber zu Beginn desselben, hirudinhaltiges Sekret in die Saugwunde hinein abgibt. Dies wurde bisher nur indirekt aus der Tatsache geschlossen, daß Blutegelbisse relativ sehr lange Zeit nachbluten.

C. Methode zur mehrmaligen Hirudingewinnung aus demselben Versuchstier

Ein weiteres Ergebnis der Versuche ist die grundsätzliche Möglichkeit, Hirudin aus lebenden Egeln zu gewinnen. Das Ziel der Untersuchungen war jedoch, den Egel mehrmals zur Hirudingewinnung verwenden zu können. Physiologische Kochsalzlösung stellt für den Egel, der sich vom Eiweißanteil des Hämoglobins der roten Blutkörperchen ernährt[8], keine Nahrung dar. Es mußte versucht werden, den Egel mit Blut zu füttern und Hirudin aus dem Nahrungsblut zu isolieren. Die Versuchstiere wurden also mit defibriniertem und anschließend mittels Glaswolle filtriertem Pferdeblut gefüttert. Die Gewinnung einer hirudinhaltigen

[8] *T. Fukui*, Z. vergl. Physiol. 4, 201 (1926).

Substanz aus dem durch Punktion gewonnenen Nahrungsblut war wesentlich erschwert. Mit der überwiegenden Menge fremder Eiweißstoffe wurde ein Großteil der wirksamen Substanz ausgefällt. Zur Vereinfachung der Aufarbeitung mußte eine Fütterung mit roten Blutkörperchen, ohne viel Ballasteiweißstoffe, versucht werden.

Dies wurde erreicht, indem defibriniertes Pferdeblut mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und zentrifugiert wurde. Die überstehende Lösung wurde abgesaugt. Dieser Vorgang wurde noch 3mal wiederholt, bis die überstehende Lösung nicht mehr gelbstichig war. Auf diese Art konnten ziemlich reine Blutkörperchen gewonnen werden, die für die Fütterung im Verhältnis 1 : 15 bis 1 : 20 mit 0,6%iger Natriumchloridlösung verdünnt wurden.

Die Fütterung der Egel erfolgte nicht mehr aus Eprouvetten, sondern die auf 37 bis 40° erwärmte Suspension roter Blutkörperchen wurde in einen getrockneten Schweinsdarm abgefüllt, der in Abständen von etwa 20 cm durch Abbinden in mehrere wurstartige Stücke zerlegt wurde. Dadurch war es möglich, 30 bis 40 Egel gleichzeitig zu füttern.

Die mechanische Blutentnahme (Punktion) wird von den Tieren gut vertragen, da sich die Einstichstelle sehr rasch schließt. Da bei der Punktion nur $^2/_3$ bis $^3/_4$ des aufgenommenen Blutes dem Egel wieder abgenommen werden können, verbleiben für seine Ernährung noch ausreichende Mengen von roten Blutkörperchen in seinem Darm zurück. Solche Tiere können nach wenigen Tagen wieder saugen, es wird aber eine längere Ruhepause notwendig sein, damit die Schlunddrüsen ihren Sekretgehalt wieder regenerieren können. Wie lange die volle Regeneration dauert, konnte noch nicht geprüft werden.

Die Gewinnung eines hirudinhaltigen Rückstandes aus dieser Futterlösung (Blutkörperchensuspension in 0,6%iger Natriumchloridlösung) war gegenüber der Anwendung von Vollblut als Futter wesentlich erleichtert.

Aus der durch Punktion gewonnenen Futterlösung aus 30 Egeln wurden 0,3174 g hirudinhaltige Substanz isoliert, die in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen wurde, so daß 1 ml Lösung 4,2 mg enthielt.

Tabelle 3. Feststellung der gerinnunghemmenden Wirkung an frischem Pferdeblut

Hi-Lösung ml	Pferdeblut ml	Gerinnung
1	7	wird nach 6 bis 7 Stdn. sehr zähflüssig
1	6	wird nach 6 bis 7 Stdn. leicht zähflüssig, aber durch leichtes Schütteln wieder flüssig
1	5	bleibt über 48 Stdn. flüssig

Die Lösung mit 4,2 mg Substanz pro ml verhindert also die Gerinnung von 5 ml Pferdeblut.

Nach den Angaben von *Bodong*[7] liefert die Extraktion eines Egelkopfes 6 mg eines Hirudinpräparates, von dem 0,8 mg 5 bis 6 ml Kaninchenblut 48 Stdn. ungeronnen erhalten.

Mit dem Unsicherheitsfaktor, daß bei dem vorliegenden Testversuch die Gerinnungszeiten von Pferdeblut und Kaninchenblut gleichgesetzt wurden, und der weiteren Annahme, daß bei der Rohaufarbeitung das gesamte Hirudin erfaßt wurde, können die beiden Ergebnisse in Beziehung gebracht werden. Danach würde die aus dem Darm eines lebenden Egels erhaltene Menge Hirudin 2 mg und somit $^1/_3$ der aus dem Kopf eines toten Tieres gewonnenen Menge betragen. Wieviel Hirudin beim Saugakt in die Sauglösung abgegeben wird, wurde in diesem Versuch nicht bestimmt.

D. Physiologische Untersuchung des Rohhirudins und Temperatureinfluß auf den Wirkstoff

In diesem Versuchsstadium erschien neben der weiteren Reinigung der hirudinhaltigen Rohsubstanz die Ausarbeitung einer exakten physiologischen Untersuchungsmethode der Hirudinaktivität wünschenswert. Die neue Testmethode wurde an 0,9486 g eines Hirudinrohproduktes ausgearbeitet, das durch Aufarbeitung der aus dem Darm von 90 Egeln entnommenen Futterlösung erhalten worden war. Die in der Tabelle angegebenen Mengen dieses Hirudinrohproduktes wurden jeweils in 0,1 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst.

Mit dem hirudinhaltigen Rohprodukt wurde eine Verdünnungsreihe hergestellt, deren Antithrombinwirkung an einem geeigneten Gerinnungssubstrat nachgewiesen wurde.

1. Nachweis einer Antithrombinwirkung mit Fibrinogen als Substrat

Die hirudinhaltigen Proben wurden an einem System, bestehend aus 0,1 ml 1%iger Fibrinogenlösung (hergestellt aus Rinderplasma nach *Deutsch* und *Schaden*[9], 80% Reinheit), 0,1 ml physiologischer Kochsalzlösung und 0,1 ml Thrombin (Topostasin-Roche), getestet (Tab. 4).

Die Versuchsreihe zeigt, daß sowohl die Thrombinwirkung auf gereinigtes Fibrinogen als auch die Rekalzifikationszeit, die Prothrombinzeit und die Thrombingerinnungszeit von Oxalatplasma durch Hirudin gehemmt werden. Diese Hemmwirkung in den verschiedenen Gerinnungssystemen wird am leichtesten als Beeinflussung der II. Phase erklärt,

[9] *E. Deutsch* und *W. Schaden*, zitiert nach *E. Deutsch*, Die Blutgerinnungsfaktoren. Wien: Deuticke-Verlag. 1955.

wobei wohl die Wirkung gegen das Thrombin gerichtet ist. Es erwies sich daher die isolierte II. Phase als das günstigste System für die weiteren Untersuchungen hirudinhaltiger Substrate.

Tabelle 4

Substrat	Gerinnungszeit
0,1 ml Fibrinogen + 0,1 ml 0,9%NaCl + 0,1 ml Thrombin	31,5 Sek.
0,1 „ „ + 1 mg Hirudin + 0,1 ml Thrombin	> 20 Min.
0,1 „ „ + 0,5 mg Hirudin	> 10 „
0,1 „ „ + 0,1 „ „	2 „
0,1 „ „ + 0,05 mg Hirudin	84 Sek.
0,1 „ „ + 0,01 „ „	45 „
0,1 „ „ + 0,005 mg Hirudin	43 „

2. Einfluß von Hirudin auf die Rekalzifikationszeit von Oxalatplasma

a) Tabelle 5

Substrat	Gerinnungszeit
0,1 ml Oxalatplasma* + 0,1 ml 0,9% NaCl + 0,1 ml m/40 $CaCl_2$	3 Min. 50 Sek.
0,1 ml Oxalatplasma + 1 mg Hirudin + 0,1 ml m/40 $CaCl_2$	> 35 „
0,1 ml „ + 0,1 mg Hirudin + 0,1 ml m/40 $CaCl_2$	> 35 „
0,1 ml Oxalatplasma + 0,01 mg Hirudin + 0,1 ml m/40 $CaCl_2$	5 „ 30 „

b) Einfluß von Hirudin auf die Prothrombinzeit von Oxalatplasma

Tabelle 6

Substrat	Gerinnungszeit
0,1 ml Oxalatplasma + 0,1 ml 0,9% NaCl + 1 Tropfen Thrombokinase + 0,1 ml m/40 $CaCl_2$	16 Sek.
0,1 ml Oxalatplasma + 1 mg Hirudin + Thrombokinase + + $CaCl_2$	10 Min.
0,1 ml Oxalatplasma + 0,5 mg Hirudin + Thrombokinase + $CaCl_2$	72 „
0,1 ml Oxalatplasma + 0,1 mg Hirudin + Thrombokinase + $CaCl_2$	20 „
0,1 ml Oxalatplasma + 0,01 mg Hirudin + Thrombokinase + $CaCl_2$	16 „

* Oxalatplasma: 9 Teile menschliches Blut wurden mit 1 Teil einer 1,33%igen Natriumoxalatlösung versetzt und 5 Min. bei 1500 rpm zentrifugiert.

c) Einfluß von Hirudin auf die Thrombingerinnungszeit von Oxalatplasma

Tabelle 7

Substrat	Gerinnungszeit
0,1 ml Oxalatplasma + 0,1 ml 0,9% NaCl + 0,1 ml Thrombin (10 E/ml)	13,6 Sek.
0,1 ml Oxalatplasma + 1 mg Hirudin + 0,1 ml Thrombin ...	52 Sek.

Zur Feststellung der Hitzeeinwirkung auf die hirudinhaltige Rohsubstanz wurde die Hirudinlösung 1, 3 bzw. 5 Stdn. auf 70° erhitzt, rasch abgekühlt und bei 4° gelagert. Die nachfolgende Testung ergab Aktivitätszunahme, so daß man annehmen muß, daß eine hemmende Verunreinigung zerstört wurde. Nach Erhitzen auf 100° durch 30 Min. trat dagegen eine Aktivitätsabnahme auf die Hälfte ein.

In der folgenden Versuchsreihe wurde die Wirkung der Inkubation von Thrombin und Hirudin untersucht. Dabei wurden 1,6 ml Thrombin mit 0,2 ml Veronalpuffer, pH 7,3, Ionenstärke 0,153 und 0,2 ml Hirudinlösung mit 0,001 mg, 0,01 mg, 0,1 mg und 1,0 mg Rohprodukt pro ml verschieden lange Zeit bei 37° im Wasserbad inkubiert. Wie die Tabelle 8 zeigt, scheint es durch Inkubation zu einer Aktivitätszunahme zu kommen.

Als Kontrolle wurde Thrombin mit physiologischer Kochsalzlösung inkubiert und keine Änderung der Aktivität beobachtet.

Tabelle 8

mg Hirudin im Substrat	0,001	0,01	0,1	1
Inkubationszeit	Gerinnungszeit mit Fibrinogen			
0 Min. ...	21 Sek.	21 Sek.	23 Sek.	24 Sek.
1 „ ...	21,5 „	21 „	25 „	45 „
3 „ ...	22 „	23 „	27 „	46 „
5 „ ...	24,5 „	24,5 „	27 „	48 „
10 „ ...	25 „	27 „	28 „	50 „
15 „ ...	25 „	27,5 „	30,5 „	51 „
20 „ ...	28,5 „	29,3 „	31 „	53 „
25 „ ...	31,4 „	30 „	32,5 „	53,4 „
30 „ ...	34 „	32 „	34,5 „	55 „
60 „ ...	36,8 „	36 „	38,5 „	60,5 „

Weitere Versuche befaßten sich mit der Wirkung des Hirudins auf die isolierte I. Phase der Gerinnung. Es wurden 0,1 ml fibrinogenfreies, 10fach verd. Plasma und 1,0 ml Puffer bzw. Hirudinlösung mit 0,5 ml Thrombokinase und 0,5 ml Calciumchloridlösung inkubiert, zu bestimmten Zeiten ein aliquoter Teil entnommen und an Fibrinogen getestet.

Wie aus der Tabelle 9 ersichtlich, beeinflußt Hirudin die I. Phase der Gerinnung nicht. Die kürzeste Gerinnungszeit wird in allen Proben nach gleich langer Inkubationszeit erreicht.

Tabelle 9

Inkubationszeit	Puffer	Hirudin		
		0,001 mg	0,01 mg	0,1 mg
1 Min. ...	40 Sek.	40 Sek.	47,5 Sek.	111 Sek.
3 „ ...	21,7 „	25 „	33 „	95 „
5 „ ...	17,6 „	19,4 „	29 „	90 „
10 „ ...	18,2 „	24 „	32 „	105 „
15 „ ...	23,8 „	30 „	41,8 „	133 „
20 „ ...	38,5 „	41,4 „	57 „	173 „
25 „ ...	54,5 „	56 „	77 „	230 „
30 „ ...	75 „	82 „	117 „	175 „
40 „ ...	135 „	145 „	174 „	—

Für den Nachweis einer möglichen Beeinflussung der durch Streptokinase ausgelösten Fibrinolyse durch Hirudin wurde die Lysezeit in Lösungen verschiedener Streptokinasekonzentration mit und ohne Hirudinzusatz bestimmt. Es war keine Beeinflussung der Fibrinolyse zu verzeichnen.

Zur Überprüfung des Rohhirudins in vivo erhielten Kaninchen 10 mg (I), 28 mg (II) und 66 mg/kg (III) Hirudin i. v. Die Injektion wurde ohne wesentliche Nebenerscheinungen vertragen. Durch die Injektion wurden Prothrombin, Proaccelerin und Proconvertin nicht beeinflußt.

Tabelle 10

Zeit nach der Injekt.	Versuchstier		
	I	II	III
	Rekalzifikationszeit		
Vor Injektion ...	2 Min. 35 Sek.	2 Min. 5 Sek.	4 Min. 40 Sek.
5 Min. nach Inj..	2 „ 55 „	4 „ 15 „	7 „ 10 „
15 „ „ „ .	2 „ 10 „	3 „ 5 „	5 „ 5 „
60 „ „ „ .	—	1 „ 20 „	3 „ 30 „

Anmerkung: Kaninchen I nach Herzpunktion gestorben.

Die Versuchsserie ergab, daß eine Hemmung der Blutgerinnung in vivo erst durch verhältnismäßig hohe Hirudinmengen möglich ist. Es kommt zu einer nur kurz dauernden Verlängerung der Rekalzifikationszeit und zu einer Verlängerung der Thrombinzeiten bei Anwendung verdünnter

Thrombinlösungen. Etwa 1 Std. nach der Injektion ist die Gerinnungsfähigkeit gesteigert.

Eine intravenöse Reinjektion von Hirudin bei den Kaninchen wurde nach 10 Tagen vorgenommen. Es kam dabei zu keinem Zeichen eines akuten anaphylaktischen Schocks.

Tabelle 11

Thrombinzeiten bei Kaninchen II (mit 3 Konzentrationen von Thrombin)

Vor Injektion	21,5 Sek.	43 Sek.	64 Sek.
5 Min. nach Injektion ...	23 „	47 „	77 „
15 „ „ „ ...	22,8 „	46 „	73 „
60 „ „ „ ...	21 „	44 „	64 „

Thrombinzeiten bei Kaninchen III

Vor Injektion	20 Sek.	54 Sek.	69 Sek.
5 Min. nach Injektion ...	21 „	71 „	93 „
15 „ „ „ ...	16,5 „	62 „	74 „
60 „ „ „ ...	13,5 „	42 „	60 „

E. Anreicherung des Wirkstoffes durch Papierelektrophorese

Bei den Versuchen zur Anreicherung von Hirudin in der Rohsubstanz wurden die bisher bekannten Methoden, wie die Ausfällung unwirksamer Ballaststoffe durch fraktionierte Fällung mit Alkohol und Trichloressigsäure oder die Adsorption an Kaolin[10], umgangen. Die Rohsubstanz wurde direkt einer elektrophoretischen Auftrennung unterworfen.

Die Versuche wurden an einer nach den Angaben von *Grassmann* und *Hannig*[11, 12] gebauten Apparatur zur kontinuierlichen Elektrophorese auf Filtrierpapier durchgeführt.

Die Versuchsanordnung bestand aus einer Glaskammer (35 × 29 × 11 cm), in der an einem Kunststoffrahmen ein von der Pufferlösung durchströmtes Filtrierpapier (Schleicher u. Schüll 2040 b oder 2043 b) zwischen zwei Platinelektroden eingespannt wurde. Um ein schnelles Abströmen der an den Elektroden gebildeten Elektrolysenprodukte und weitgehend konstante pH-Verhältnisse im eigentlichen Gebiet der Auftrennung zu erreichen, ist an den Elektroden eine wesentlich raschere Strömung notwendig. Dies wurde durch Einhüllen der Elektroden in zwei Streifen einer Filterpappe (Seitz 40/068) erreicht, die eine hohe Saugfähigkeit besitzt. Die Filterpappe wurde zusammen mit dem oberen Teil des Filtrierpapiers in die mit Pufferlösung gefüllte Wanne getaucht. Das Nachfüllen der Pufferlösung in die Wanne erfolgte automatisch. Die Durchströmungszeit des Filtrierpapiers betrug 5 Stdn. Die Geschwindigkeit der Strömung durch die Filterpappe

[10] *E. Waldschmidt-Leitz, P. Stadler* und *F. Steigerwald*, Z. physiol. Chem. **183**, 39 (1929).

[11] *W. Grassmann* und *K. Hannig*, Naturwiss. **37**, 397 (1950).

[12] *W. Grassmann* und *K. Hannig*, Z. physiol. Chem. **292**, 32 (1952).

entlang der Elektroden betrug 2 l Pufferlösung in 24 Stdn. Die in der Pufferlösung gelöste Hirudinrohsubstanz wurde in der Mitte der Glaskammer aus einem kleinen Vorratsgefäß über einen Filtrierpapierdocht kontinuierlich angesaugt. Das Auffangen der durch das Filtrierpapier geströmten Lösung erfolgte in 22 Eprouvetten, in die der zackenförmig eingeschnittene untere Rand des Filtrierpapierbogens eingereiht wurde.

Für eine möglichst weitgehende Abtrennung der Ballasteiweißstoffe bei engem Wanderungsbereich der gerinnunghemmenden Substanz erwies sich der Veronal-Natriumacetat-Puffer nach *Michaelis* mit pH 8,4 am geeignetsten.

Bei einem Elektrophoreseversuch wurden 60 mg der Hirudin-Stammsubstanz in 2 ml Veronal-Natriumacetat-Puffer gelöst und über den Filtrierpapierdocht auf das mit Pufferlösung getränkte Filtrierpapier aufgetragen. An die Elektroden wurde eine Gleichspannung von 110 V angelegt, wobei ein Strom von etwa 20 mA fließt. Das kontinuierliche Ansaugen der Hirudinlösung über den Filterdocht erstreckte sich über 20 Stdn. Nach weiteren 5 Stdn. wurde die Elektrophorese beendet.

Die in den 22 Eprouvetten aufgefangenen Fraktionen der elektrophoretischen Auftrennung wurden auf ihre Gerinnungsaktivität untersucht. Die Untersuchung erfolgte an einem System, bestehend aus 0,1 ml 1%iger Fibrinogenlösung, 0,1 ml physiologischer Kochsalzlösung und 0,1 ml Thrombin, indem die Kochsalzlösung gegen 0,1 ml Veronal-Natriumacetat-Puffer oder 0,1 ml einer Elektrophoresefraktion ausgetauscht wurde.

Eine Vergleichsprobe der zur Auftrennung gelangten Hirudinstammsubstanz in Veronalpuffer (5 mg/ml) wurde ebenfalls untersucht.

Tabelle 12

	Gerinnungszeit
Probe mit physiologischer Kochsalzlösung	15,5 Sek.
„ „ Veronalpuffer	15,5 „
Hirudin-Stammlösung in Veronalpuffer	69,5 „
Fraktion 1	20,0 „
„ 2	28,8 „
„ 3	127,0 „
Veronalpuffer	17,0 „
Fraktion 4	168,0 „
„ 5	79,0 „
„ 6	18,4 „
„ 7	65,0 „
„ 8	25,0 „
„ 9	33,0 „
Veronalpuffer	19,0 „
Fraktion 10	19,0 „
„ 11	19,0 „
Hirudin-Stammlösung in Veronalpuffer	76,0 „

Die Fraktionen 12 bis 22 zeigten keine Hirudinaktivität. Die geringfügige Veränderung der Gerinnungszeiten bei Zusatz der Pufferlösung bzw. der Hirudinstammlösung in Veronalpuffer zu Beginn und am Ende der Versuchsreihe erklärt sich durch die geringe Stabilität der Thrombinlösung. Die angegebenen Werte stellen Vergleichswerte dar, die bei Verlängerung der Gerinnungszeit im Sinne einer positiven Hirudinwirkung gedeutet werden können, wenn angenommen wird, daß die Ionenstärke und Wasserstoffionenkonzentration der einzelnen Fraktionen keinen wesentlichen Unterschied aufweist. Eine Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration oder der Ionenstärke wurde nicht durchgeführt.

Aus den physiologischen Untersuchungsbefunden geht eine Wanderung der Wirksubstanz im elektrischen Feld eindeutig hervor. Die Ablenkung erfolgt dabei in Richtung der Anode. Der Wanderungsweg der wirksamen Komponente konnte durch einen Parallelversuch sichtbar gemacht werden. Dabei wurde die Elektrophorese nach 20 Stdn., also nach Beendigung des Ansaugens der Rohhirudinlösung, abgebrochen. Das Filtrierpapier wurde getrocknet und der Wanderungsweg mit Amidoschwarz 10 B sichtbar gemacht[13]. Nach dieser Anfärbemethode führt die Bahn der eiweißhaltigen Komponente zu den Auffangeprouvetten 3 bis 8. Dieses Ergebnis stimmt mit dem physiologischen Untersuchungsbefund überein.

Es wurde der Versuch unternommen, die in den Fraktionen 3 und 4 enthaltene blutgerinnunghemmende Substanz durch Dialyse aus der Pufferlösung zu isolieren. Die Lösungen wurden in Dialysierschläuche gebracht und 16 Stdn. dialysiert. Die nachfolgende Überprüfung der Antithrombinwirkung ergab einen vollständigen Verlust der Aktivität.

Vergleichsweise wurde eine entsprechende Menge Rohhirudinlösung und eine Lösung von Rohhirudin in Veronal-Natriumacetat-Puffer 16 Stdn. dialysiert. Auch bei diesen Versuchen war ein teilweiser Wirkungsverlust zu verzeichnen.

Diese Dialysierversuche berechtigten zu der vorläufigen Annahme, daß die wirksame Substanz im Rohhirudin adsorptiv an größere Eiweißmoleküle gebunden ist und fast nicht durch die Dialysemembran diffundiert. Unter der Einwirkung des elektrischen Feldes wird diese adsorptive Bindung zerstört. Die in den Fraktionen 3 und 4 erhaltenen gerinnunghemmenden Eiweißmoleküle besitzen kleinere Molekülgröße und diffundieren innerhalb kürzerer Zeit durch die Membran, wodurch ein nahezu vollständiger Aktivitätsverlust der Restlösung hervorgerufen wird.

[13] *Z. Pucar*, Z. physiol. Chem. **296**, 62 (1954).

Eine neue Synthese des Tetrahydro-desoxy-cytisins. Zur Kenntnis des Bispidins*

III. Mitteilung über Versuche zur Synthese des Cytisins[1]

Von

F. Galinovsky, F. Sparatore** und **H. Langer**

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

(Eingelangt am 21. Dezember 1955)

Es wird eine neue, im wesentlichen dreistufige Synthese des Tetrahydro-desoxy-cytisins (VI) beschrieben. Durch Kondensation von Dinikotinsäureester und N-Benzoylpiperidon und nachfolgendem Erhitzen des Kondensationsproduktes I mit Salzsäure wurde der Anabasein-carbonsäureester (II) erhalten, der durch Hydrierung und Ringschluß in das Lactam V übergeführt wurde, das bei der Reduktion mit $LiAlH_4$ VI ergab. Reines Bispidin (VII) kristallisiert (Schmp. 135°), was mit seinem, dem Bicyclononan entsprechenden räumlichen Bau in Einklang steht.

Wenn man das tricyclische Ringsystem des Tetrahydro-desoxy-cytisins (VI) betrachtet, so sieht man, daß in seinem C-N-Gerüst das Ringsystem des hydrierten Anabasins enthalten ist. Von dieser Überlegung ausgehend, wurde versucht, das Tetrahydro-desoxy-cytisin entsprechend der Anabasinsynthese von *Späth* und *Mamoli*[2] aufzubauen, wobei das eine C-Atom, welches die Base mehr besitzt als das Anabasin, dadurch eingefügt werden sollte, daß statt des von *Späth* und *Mamoli*

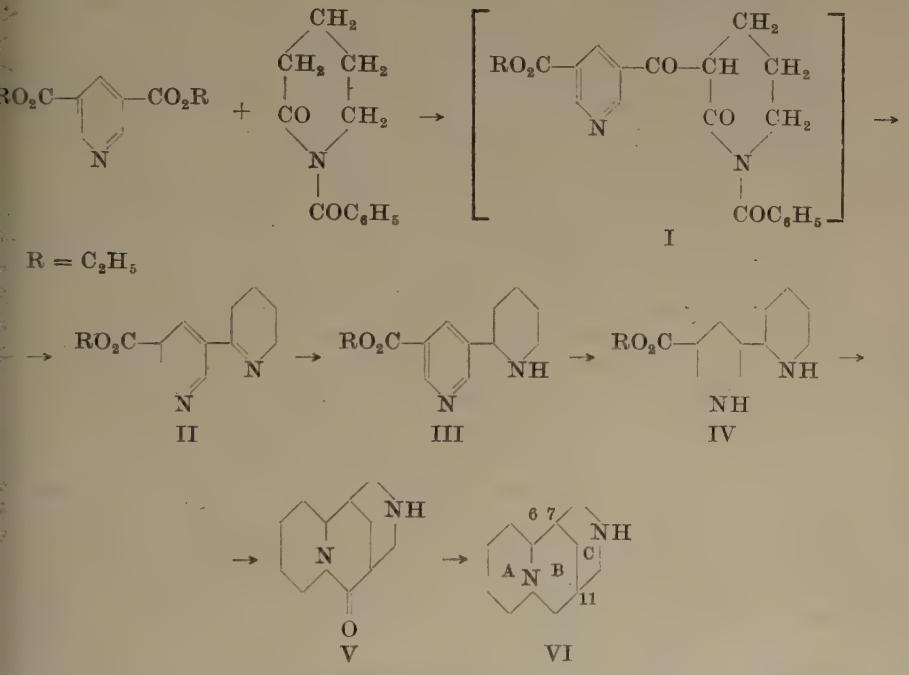
* Prof. Dr. *A. Wacek* zum 60. Geburtstag mit den besten Wünschen gewidmet.

** Gegenwärtige Adresse: Istituto di Chimica Farmaceutica, Universita di Genova, Genova, Italien.

[1] a) I. Mitt.: *F. Galinovsky, O. Vogl* und *W. Moroz*, Mh. Chem. **83**, 242 (1952). — b) II. Mitt.: *F. Galinovsky, O. Vogl* und *W. Moroz*, ibid. **85**, 1137 (1954).

[2] *E. Späth* und *L. Mamoli*, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1082 (1936).

zur Anabasinsynthese verwendeten Nikotinsäureäthylesters Dinikotinsäure-diäthylester mit N-Benzoyl-α-piperidon kondensiert wurde. Nach Erhitzen des Kondensationsproduktes, das wahrscheinlich die Formel I besitzt, aber nicht weiter isoliert wurde, mit konz. Salzsäure im Rohr und Verestern wurde erwartungsgemäß eine Verbindung erhalten, der man nach ihren Eigenschaften die Konstitution II zuteilen kann, wobei man nach neueren Arbeiten von *Witkop*[3] die Doppelbindung im Piperidinring zwischen dem quartären C-Atom und dem Stickstoff liegend annehmen muß.



Die Verbindung II enthält bereits alle C- und N-Atome des Tetrahydro-desoxy-cytisins (VI). Sie ließ sich mit Pd als Katalysator zum Anabasin-carbonsäureester (III) hydrieren, der ebenso wie II ein kristallisiertes Pikrolonat gibt. Aus III konnte mit PtO_2 nach *Adams* die hydrierte Verbindung IV erhalten werden, die auch aus II direkt durch sofortige Hydrierung mit PtO_2 entsteht. Beim Erhitzen von IV auf 200° wurde bei der nachfolgenden Destillation das Lactam V erhalten, das eine CO-Gruppe im Ring B enthält, die durch Reduktion mit $LiAlH_4$ in die CH_2-Gruppe übergeführt werden konnte. Es resultierte ein Basengemisch, aus dem sich das racem. Tetrahydro-desoxy-cytisin in Form des Di-

[3] *B. Witkop*, Exper. **10**, 420 (1954); J. Amer. Chem. Soc. **76**, 5597 (1954).

pikrates vom Schmp. 227° abtrennen ließ. Es war identisch mit dem Pikrat des von uns früher auf andere Weise hergestellten Tetrahydro-desoxy-cytisins[1a]. Die geringe Menge des erhaltenen Pikrates vom Schmp. 227° läßt darauf schließen, daß bei der hier beschriebenen Synthese hauptsächlich die stereoisomere Verbindung der Konstitution VI entsteht. Nach den Erfahrungen, die man bei den Alkaloiden der Sparteingruppe gesammelt hat[4], kann man annehmen, daß das bei der Hydrierung von Cytisin gebildete Tetrahydro-desoxy-cytisin, das auch durch Spaltung der synthetischen Base vom Pikratschmp. 227° erhalten werden kann[1a], den Wasserstoff an C_6 (Formel VI) in cis-Stellung zur CH_2-Brücke zwischen C_7 und C_{11} enthält. Damit ist aber auch gegeben, daß die Ringe A und B einem trans-Norlupinanring angehören. Bei der diastereomeren Verbindung steht der Wasserstoff an C_6 in trans-Stellung zur Brücke, was in gleicher Weise wie bei den Alkaloiden vom Sparteintyp[4] nur beim Vorliegen eines cis-Norlupinanringes möglich ist.

VII

Wir haben vor einigen Monaten eine Synthese des Bispidins (VII) beschrieben[5], das auch von *Bohlmann*, *Ottawa* und *Keller*[6] und von *Stetter* und *Henning*[7] auf anderen Wegen synthetisiert wurde. Bei der letzten Stufe unserer Synthese wurde das Bispidin durch intramolekularen Ringschluß von 3,5-Di-(brommethyl)-piperidin mit Ammoniak in alkoholischer Lösung erhalten. Wir vermuteten damals, daß die Ausbeute an Bispidin abhängig ist von den Konzentrationsbedingungen und bei höheren Konzentrationen eine intermolekulare HBr-Abspaltung überwiegt, die zu höhermolekularen Produkten führt. Dies ließ sich jetzt auch experimentell bestätigen. Wir erhielten das Bispidin wie *Bohlmann* und Mitarbeiter[6] zuerst als Flüssigkeit[8], bei einem weiteren Versuch wie *Stetter* und *Henning*[7] eine teilweise kristalline Masse, die sublimierte. Wir haben nun Bispidin über das konstant schmelzende Dipikrat rein dargestellt und erhielten es nach gutem Trocknen der ätherischen Lösung kristallisiert. Die Base schmolz, unter Wasserausschluß in eine Kapillare sublimiert, bei 134 bis 135°. Die Kristallisationsfähigkeit und der relativ hohe Schmelzpunkt des Bispidins finden ihre Erklärung in dem halbkugelförmigen räumlichen Bau der Base, der dem des Bicyclononans

[4] Siehe dazu: *F. Galinovsky, P. Knoth* und *W. Fischer*, Mh. Chem. **86**, 1014 (1955). Dort auch weitere Literaturangaben.

[5] *F. Galinovsky* und *H. Langer*, Mh. Chem. **86**, 449 (1955).

[6] *F. Bohlmann, N. Ottawa* und *R. Keller*, Ann. Chem. **587**, 162 (1954). — *F. Bohlmann* und *N. Ottawa*, Chem. Ber. **88**, 1828 (1955).

[7] *H. Stetter* und *H. Henning*, Chem. Ber. **88**, 789 (1955).

[8] Die Flüssigkeit ist ein Hydrat des Bispidins: *F. Bohlmann* und *N. Ottawa*[6]. Anm. bei der Korr.

(Schmp. 145 bis 146°) von *Meerwein*[9] — zwei Sesselformen in 1,3-Stellung miteinander verknüpft — völlig entspricht.

Experimenteller Teil

Synthese des Tetrahydro-desoxy-cytisins (THDC, VI)

Anabasein-carbonsäure-äthylester (II). 4 g Dinikotinsäure-diäthylester und 3,64 g N-Benzoylpiperidon wurden in 20 ml absol. Benzol mit bei 100° im Vak. getrocknetem Natriumalkoholat (aus 0,56 g Na) 24 Stdn. unter Rückfluß auf 110 bis 115° (Metallbadtemp.) erhitzt. Das Benzol wurde im Vak. abgedampft, der Rückstand mit 60 ml konz. Salzsäure durchmischt und auf 2 Bombenrohre verteilt. Diese wurden 7 Stdn. auf 130° erhitzt, der Inhalt dann mit wenig Wasser herausgespült und mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung wurde im Vak. zur Trockene eingedampft, der Rückstand im Exsikkator gut getrocknet und dann in üblicher Weise mit äthylalkohol. Salzsäure verestert. Die Lösung wurde nun im Vak. eingedampft, das Esterhydrochlorid in wenig Wasser aufgenommen, mit K_2CO_3-Lösung alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend ausgezogen. Der Ätherrückstand wurde zweimal bei 1 Torr destilliert. Bis 140° Luftbadtemp. gingen 1,4 g einer langsam kristallisierenden Flüssigkeit (hauptsächlich Ausgangsmaterial) über, bei 140 bis 160° destilliert der Anabasein-carbonsäureester als gelbe Flüssigkeit, die sich an der Luft langsam dunkler färbte (0,81 g, d. i. 19,6% d. Th., bezogen auf Dinikotinsäureester).

Monopikrolonat. Der Ester (II) gab in alkohol. Lösung ein Monopikrolonat, das sich nach dem Umlösen aus absol. Alkohol bei 170 bis 171° zersetzte.

$C_{13}H_{16}O_2N_2 \cdot C_{10}H_8O_5N_4$. Ber. C 55,64, H 4,87, N 16,93.
Gef. C 55,51, H 4,90, N 16,78.

Anabasin-carbonsäure-äthylester (III). 0,5 g II, wie es bei der Destillation erhalten worden war, wurden in 15 ml Eisessig mit 0,2 g vorhydriertem Pd-Mohr hydriert. Innerhalb von 3 Stdn. wurden 58 ml H_2 aufgenommen. Ber. für 1 Doppelbindung: 53 ml (22°, 746 Torr). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel im Vak. entfernt und der Rückstand destilliert. Bei 1 Torr und 130 bis 140° (Luftbad) gingen 0,34 g schwach gelblich gefärbtes Öl über.

Dipikrolonat. Das in alkohol. Lösung gefällte Pikrolonat zeigte nach zweimaligem Umlösen aus absol. Alkohol einen Zersp. von 207 bis 208° (Vak.-Röhrchen).

$C_{13}H_{18}O_2N_2 \cdot C_{20}H_{16}O_{10}N_8$. Ber. C 51,96, H 4,51, N 18,37.
Gef. C 51,72, H 4,79, N 18,80.

Hydrierung von III mit PtO_2. 0,7 g Dipikrolonat von III wurden mit 30 ml Salzsäure (1 : 1) versetzt und die Pikrolonsäure durch erschöpfende Extraktion mit Äther entfernt. Die salzsaure Lösung wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand im Exsiccator getrocknet. Das Hydrochlorid wurde mit 0,2 g PtO_2 in 40 ml verd. HCl hydriert, in 16 Stdn. wurden 71 ml H_2 aufgenommen. Ber. für 3 Doppelbindungen: 68 ml (18°, 738 Torr). Die salzsaure Lösung wurde nach Abfiltrieren des Platins eingedampft und

---

[9] *H. Meerwein, F. Kiel* und *G. Klösgen*, J. prakt. Chem. (2) **104**, 161 (1922).

das Hydrochlorid der Dipiperidylcarbonsäure dann, wie weiter unten beschrieben, in das Lactam V übergeführt.

Hydrierung von II mit PtO_2. 0,6 g frisch destillierter Anabasein-carbonsäureester wurden in 25 ml Eisessig mit Pt aus 0,3 g PtO_2 hydriert. In 10 Stdn. wurden 232 ml H_2 aufgenommen. Ber. für 4 Doppelbindungen: 253 ml (18°, 740 Torr). Der Eisessig wurde nach Abfiltrieren des Katalysators im Vak. abgedampft und der Rückstand zum Lactam ringgeschlossen.

Ringschluß zum Lactam V. a) Der im vorigen Versuch erhaltene Ester IV wurde im Kugelrohr 20 Min. in N_2-Atmosphäre auf 200 bis 220° (Metallbad) erhitzt und das Reaktionsprodukt dann bei 0,01 Torr destilliert. Bei 130 bis 140° (Luftbad) gingen 0,32 g (64% d. Th., bez. auf II) einer schwach gefärbten, viskosen Flüssigkeit über.

b) In einem weiteren Versuch wurden die 4 Doppelbindungen des Anabaseincarbonsäureesters in verdünnt salzsaurer Lösung mit PtO_2 als Katalysator aushydriert. Das nach dem Abdampfen zurückbleibende Hydrochlorid wurde in Wasser gelöst, mit frisch gefälltem Silbercarbonat von Chlorionen befreit, mit H_2S entsilbert und der Eindampfrückstand (Dipiperidylcarbonsäure), wie oben beim Ester beschrieben, zum Lactam V ringgeschlossen. Es wurde die gleiche Ausbeute an destillierbarer Substanz wie bei a erhalten.

Reduktion von V mit $LiAlH_4$. Zu 0,3 g $LiAlH_4$ in 20 ml absol. Äther wurde eine Lösung von 0,32 g Lactam V in 15 ml Äther tropfenweise zugefügt und am Wasserbad unter Rückfluß 5 Stdn. erhitzt. Dann wurde mit Wasser zersetzt, mit 30%iger KOH stark alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die nach Entfernung des Äthers zurückbleibende Base wurde im Wasserstrahlvak. bei 120 bis 130° destilliert (0,11 g).

Abtrennung von THDC. 0,11 g Base wurden mit der für ein Dipikrat ber. Menge Pikrinsäure in alkohol. Lösung gefällt. Der erhaltene Niederschlag wurde mehrmals mit Alkohol ausgekocht, bis das Dipikrat einen Zersp. von 225 bis 227° zeigte. Der Mischschmp. mit dem früher erhaltenen Dipikrat des racem. THDC[1a] ergab keine Depression.

Bispidin

Ringschlußversuche. Das in unserer früheren Arbeit[5] nicht weiter gereinigte Hydrobromid des 3,5-Di-(brommethyl)-piperidins, das auch schon von *Bohlmann, Ottawa* und *Keller*[6] erhalten worden war, wurde durch Umlösen aus Methanol-Wasser (4 : 1) rein erhalten. Schmp. u. Zers. 226 bis 227°.

a) 1,16 g Hydrobromid wurden im Rohr in 60 ml absol. Alkohol, der bei 0° mit NH_3 gesättigt war, 6 Stdn. bei 100° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde zuerst im Vak. etwas eingeengt, dann mit HCl angesäuert und eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Wasser aufgenommen, stark alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend extrahiert. Die über KOH getrocknete Ätherlösung hinterließ einen Rückstand, aus dem bei der Destillation bei 10 Torr und 80 bis 100° 0,21 g Bispidin als halbfeste, teils sublimierende, teils destillierende Verbindung erhalten wurde. Ausbeute 51% d. Th., bez. auf das Hydrobromid.

b) Bei einem 2. Versuch wurde die gleiche Menge Hydrobromid in 13 ml Alkohol mit NH_3 reagieren gelassen. Nach der gleichen Aufarbeitung wie oben wurden 0,085 g (21% d. Th.) Bispidin erhalten.

Schmelzpunkt des Bispidins. Aus dem Destillationsprodukt wurde das Dipikrat hergestellt und aus Alkohol-Wasser umgelöst. Zersp. 234 bis 236° nach vorheriger Braunfärbung. Nach der üblichen Zersetzung des Pikrats wurde die Base in ätherischer Lösung über Natrium stehen gelassen. Aus

einem kleinen Kugelrohr wurde dann das Bispidin über Na im Wasserstrahlvak. nach Abtrennung des Vorlaufes in eine Kapillare sublimiert. Der Schmp. des Bispidins im abgeschmolzenen Kapillarröhrchen lag bei 134 bis 135°.

Die Analyse wurde ebenfalls mit der in eine Kapillare sublimierten Base ausgeführt.

$C_7H_{14}N_2$. Ber. C 66,62, H 11,18
Gef. C 66,83, H 11,04.

Das Ditosylbispidin schmolz, wie bei *Stetter* und *Henning*[7] angegeben, bei 239 bis 241°.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Die Synthese des DL-Codamins, DL-Pseudocodamins und verwandter 1-Benzyl-isochinoline*

VII. Mitteilung: *K. Kratzl* und Mitarbeiter: Zur Chemie des Vanillins und seiner Derivate

Von

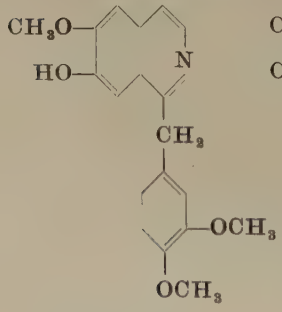
G. Billek

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

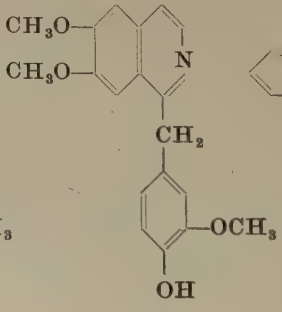
(Eingelangt am 5. Januar 1956)

Aus der Reihe der spasmolytisch wirksamen Isochinoline mit Guajacylgruppierung wurden zwei weitere Vertreter synthetisiert: Papaverolin-3′,4′,6-trimethyläther und Papaverolin-3′,6,7-trimethyläther. Ausgehend von den Tetrahydroderivaten beider Isochinoline konnte nach Methylierung des Stickstoffs DL-Codamin bzw. DL-Pseudocodamin erhalten werden.

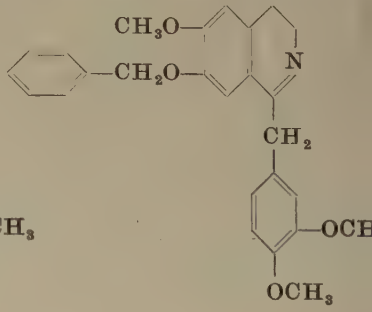
Im Zusammenhang mit früheren Arbeiten[1, 2, 3] über Isochinoline mit Guajacylgruppierung wurden zwei weitere Derivate dieser Reihe her-



V



XII



II

* Herrn Prof. Dr. *A. Wacek* zu seinem 60. Geburtstag ergebenst gewidmet.

[1] *K. Kratzl* und *G. Billek*, Mh. Chem. **83**, 1045 (1952).

[2] *K. Kratzl* und *G. Billek*, Mh. Chem. **83**, 1409 (1952).

[3] *K. Kratzl*, *T. Horejschi* und *G. Billek*, Mh. Chem. **85**, 1154 (1954).

gestellt: Papaverolin-3′,4′,6-trimethyläther (V) und Papaverolin-3′,6,7-trimethyläther (XII). Über die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchung[4] wird an anderer Stelle berichtet werden.

Ein Zwischenprodukt der Synthese von V, das 1-(3′,4′-Dimethoxybenzyl)-3,4-dihydro-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin (II) wurde bereits im Jahre 1932 von *Takase*[5] beschrieben und von diesem wie auch von *Suzuki*[6] und *Sakuraba*[7] pharmakologisch untersucht. Danach soll II spasmolytisch wirksamer als Papaverin sein. Die periphere Wirkung sei stärker, der Einfluß auf das Zentralnervensystem schwächer ausgeprägt. Diese Eigenschaften sind bemerkenswert, da eine spasmolytische Wirkung bei Dihydroisochinolinen sonst sehr selten auftritt. Die Angaben dieser Autoren über Schmelzpunkt und Löslichkeit stimmen jedoch weder untereinander noch mit den Ergebnissen vorliegender Arbeit überein, so daß die Identität dieser Verbindungen bezweifelt werden muß. Eine Nacharbeitung der Vorschrift von *Takase*[5] ergab jeweils Substanzgemische. Es ist folglich anzunehmen, daß die oben beschriebenen Eigenschaften nicht an einer reinen Verbindung II beobachtet worden sind.

Die Synthese der beiden Papaverolin-trimethyläther (V, XII) verläuft nach der bereits veröffentlichten Methode[2, 3], wobei auch hier auf die Isolierung der unbeständigen *Dihydro*isochinolinbasen verzichtet wird. Da eine Dehydrierung nur an der freien Base ansetzen kann, muß zwangsläufig der Umweg über eine stabile *Tetrahydro*base gemacht werden. Für die Synthese von V wurde das Amid I aus 3-Methoxy-4-benzyloxy-β-phenyläthylamin[8] und Homoveratrumsäurechlorid[9] hergestellt. Das Ausgangsprodukt für XII war das Amid VIII aus Homoveratrylamin[10] und Benzylhomovanillinsäurechlorid[2]. Bezüglich des nachfolgenden Ringschlusses (Methode B), der Benzylätherspaltung (C), Hydrierung (D) und Dehydrierung (E) wird auf den experimentellen Teil dieser Arbeit verwiesen.

Das Tetrahydroisochinolin IV, das als Vorstufe für Papaverolin-3′,4′,6-trimethyläther (V) hergestellt werden mußte, unterscheidet sich vom Opiumalkaloid DL-Codamin (VII) einzig durch das Fehlen der Methyl-

---

[4] Diese Untersuchungen wurden am Pharmakologischen Institut der Universität Wien (Leitung: Prof. Dr. *Brücke*) von den Herren DDr. *O. Kraupp* und Dr. *H. Klupp* durchgeführt, wofür auch hier besonders gedankt sei.

[5] *T. Takase*, Tohoku J. Exper. Med. **18**, 443 (1932); Chem. Zbl. **1933 I**, 1782.

[6] *T. Suzuki*, Tohoku J. Exper. Med. **18**, 116 (1931); Chem. Zbl. **1932 I**, 414.

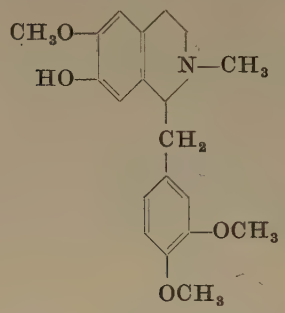
[7] *S. Sakuraba*, Tohoku J. Exper. Med. **22**, 556 (1934); Chem. Zbl. **1934 I**, 3232.

[8] *S. Kobayashi*, Scient. Pap. Inst. Physic. Chem. Res. **6**, 149 (1927); Chem. Zbl. **1928 I**, 1027.

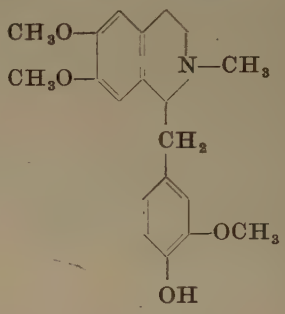
[9] *C. Mannich* und *M. Falber*, Arch. Pharmaz. **267**, 601 (1929).

[10] Ich danke Herrn Doz. Dr. *M. Pailer*, der mir diese Verbindung zur Verfügung stellte.

gruppe am Stickstoff. Es war naheliegend, die Methylierung der sekundären Aminogruppe in Angriff zu nehmen, zumal ein Übergang zum Codamin einen weiteren Konstitutionsbeweis für die vorhergehenden Verbindungen dieser Reihe darstellt. Außerdem war bisher keine Synthese für dieses seltene Alkaloid bekannt, die brauchbare Ausbeuten liefert.



VII



XIV

DL-Codamin wurde aus Protopapaverin-methochlorid durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure[11] oder mittels katalytischer Hydrierung[12] erhalten. Eine Totalsynthese von *Burger*[13] wurde erst kürzlich ohne nähere experimentelle Angaben veröffentlicht[14]. Ferner kann DL-Codamin durch schonende Entmethylierung des Laudanosins neben den drei anderen Isomeren (Laudanin, Pseudolaudanin und Pseudocodamin) erhalten werden[13, 14].

In dieser Arbeit wurde das Tetrahydroisochinolin IV mit Ameisensäureäthylester am Stickstoff formyliert (Methode F) und mittels Lithiumalanat (G) zum DL-Codamin (VII) reduziert.

Die analoge Reaktionsfolge führte von der Vorstufe XI des Papaverolin-3′,6,7-trimethyläthers (XII) zum DL-Pseudocodamin (XIV). Dieses wurde bisher nur durch die oben erwähnte Entmethylierung des Laudanosins gewonnen; ein natürliches Vorkommen ist unbekannt.

Experimenteller Teil

Da über die Synthese ähnlicher Substanzen bereits ausführlich berichtet wurde[2, 3], werden die neuen Verbindungen dieser Arbeit nur tabellarisch und die Methoden zu deren Darstellung zusammenfassend wiedergegeben.

A. *Amide.* 5 mMole Amin (3-Methoxy-4-benzyloxy-β-phenyläthylamin[5]

---

[11] *E. Späth* und *H. Epstein*, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 334 (1928).

[12] *C. Schöpf* und *K. Thierfelder*, Ann. Chem. **537**, 143 (1939).

[13] *A. Burger*, Dissertation Univ. Wien (1927).

[14] *A. Burger*, The Benzylisoquinoline Alkaloids, in *R. H. F. Manske* und *H. L. Holmes*, The Alkaloids, S. 60ff. New York: Acad. Press Inc. 1954

bzw. Homoveratrylamin) in 12 ccm Benzol werden mit 6 mMole Natriumhydroxyd in 6 ccm Wasser versetzt und mit 6 m Molen Säurechlorid (Homoveratrumsäurechlorid[9] bzw. Benzylhomovanillinsäurechlorid[2]) in 12 ccm Benzol geschüttelt, nach Kühlung abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

B. *Cyclisierung.* 4,35 g Amid (I, VIII) werden in 25 ccm absol. Chloroform gelöst und bei — 15° mit 5,2 g Phosphorpentachlorid versetzt. Man läßt langsam auf Zimmertemp. erwärmen und verdünnt nach 24stünd. Stehen mit 150 ccm absol. Äther. Der gelbe, etwas klebrige Niederschlag wird abgesaugt, kurz getrocknet und zur Zersetzung überschüssigen Phosphorpentachlorids in 15 ccm gekühltes absol. Methanol eingetragen. Die Chlorhydrate fallen genügend rein für eine Weiterverarbeitung aus und können gegebenenfalls aus Äthanol umkristallisiert werden. Die Pikrate werden in wäßr. Äthanol mit Natriumpikrat hergestellt.

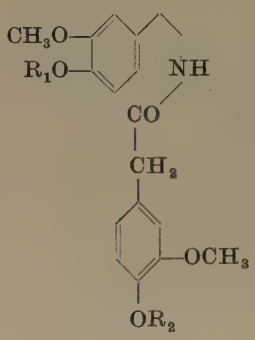
C. *Benzylätherspaltung.* 4,54 g Benzyl-dihydroisochinolin-chlorhydrat (II, IX) werden in 100 ccm 20%iger Salzsäure im Stickstoffstrom 1 Std. zum Sieden erhitzt, wobei gleichzeitig das gebildete Benzylchlorid abdestilliert wird. Danach engt man unter vermindertem Druck stark ein und läßt das Chlorhydrat auskristallisieren; für die Hydrierung ist dieses genügend rein. Aus Äthanol oder verd. Salzsäure werden Kristallisate mit wechselndem Kristallwassergehalt erhalten. Trocknen bei erhöhter Temperatur kann Abspaltung von Salzsäure zur Folge haben. Die Pikrate werden in wäßr. Lösung mit Natriumpikrat hergestellt. Diese sind etwas zersetzlich und verändern sich beim Umkristallisieren aus Äthanol. Die freien Basen sind autoxydabel.

D. *Hydrierung.* 3,81 g Dihydroisochinolin-chlorhydrat (III, X) werden in 100 ccm Wasser mit 200 mg Platinoxyd nach *Adams* bei Normaldruck hydriert (Dauer ungefähr 3 Stdn.). Das Tetrahydroisochinolin-chlorhydrat (IV, XI) fällt nach starkem Einengen der Lösung aus und wird aus Äthanol umkristallisiert. Die Basen fällt man aus wäßr. Lösung der Chlorhydrate mit Kaliumkarbonat. Sie sind für Dehydrierung und Formylierung ohne weitere Reinigung geeignet, können aber aus Äthanol umkristallisiert werden.

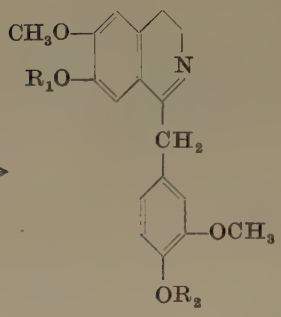
E. *Dehydrierung.* 200 mg Tetrahydroisochinolin-base werden mit 100 mg Palladiummohr nach *Willstätter* fein verrieben, in einer starkwandigen Eprouvette auf 10 Torr evakuiert und 1 Std. in einem Bad von 175° erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Schmelzkuchen mit Äthanol ausgekocht. Man engt die Lösung ein und läßt unter Kühlung auskristallisieren. Die rohen Basen werden aus Äthanol umkristallisiert. Aus diesen erhält man die Chlorhydrate durch Versetzen mit konz. Salzsäure, die Pikrate mit einer äthanol. Pikrinsäurelösung.

F. *Formylierung.* 1,65 g Tetrahydroisochinolin-base (IV, XI) werden mit 6 ccm Ameisensäureäthylester in einem Bombenrohr 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Empfehlenswerter ist ein Mikroautoklav (V_2A-Stahl), der in einem Luftbadthermostat gedreht wird. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

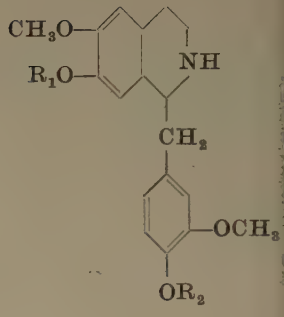
G. *Reduktion.* 200 mg Formylverbindung (VI, XIII) werden in 40 ccm absol. Tetrahydrofuran (THF) durch gelindes Erwärmen gelöst. Innerhalb 1 Std. läßt man bei Siedetemp. und kräftigem Rühren diese Lösung zu 150 mg Lithiumalanat in 20 ccm THF eintropfen. Zur Zersetzung wird erst wäßr. THF, dann 10 ccm Wasser zugefügt. Das THF wird durch Eindampfen



I, VIII



II, III, IX, X



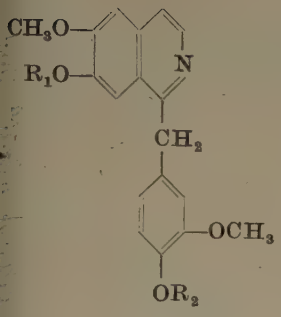
IV, XI

Codam

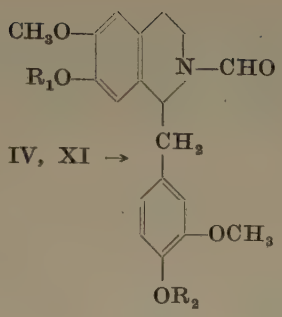
Nr.	Verbindung R_1	Verbindung R_2	Darstellung aus	Darstellung nach	Darstellung Ausbeute	Derivat
I	$C_6H_5CH_2$	CH_3		A	95%	
II	$C_6H_5CH_2$	CH_3	I	B	91%	Chlorhydrat...
						Pikrat.....
III	H	CH_3	II	C	94%	Chlorhydrat...
						Pikrat.....
IV	H	CH_3	III	D	78%	Chlorhydrat...
					82%	Base .....
						Pikrat.....
V	H	CH_3	IV	E	60%	Base .....
						Chlorhydrat...
						Pikrat.....
VI	H	CH_3	IV	F	80%	
VII	H	CH_3	VI	G	75%	Base .....
						Chlorhydrat...
						Pikrat.....

Pseudocodam

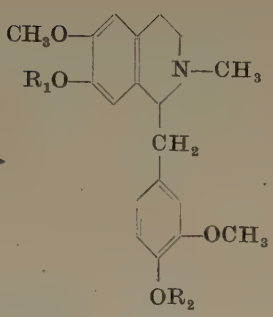
VIII	CH_3	$C_6H_5CH_2$		A	86%	
IX	CH_3	$C_6H_5CH_2$	VIII	B	90%	Chlorhydrat...
						Pikrat.....
X	CH_3	H	IX	C	89%	Chlorhydrat...
						Pikrat.....
XI	CH_3	H	X	D	70%	Chlorhydrat...
					78%	Base .....
						Pikrat.....
XII	CH_3	H	XI	E	65%	Base .....
						Chlorhydrat...
						Pikrat.....
XIII	CH_3	H	XI	F	78%	
XIV	CH_3	H	XIII	G	85%	Base .....
						Chlorhydrat...
						Pikrat.....



V, XII



VI, XIII



VII, XIV

ihe

Schmp.	Formel	Analysen			
		C		H	
		ber.	gef.	ber.	gef.
125°	$C_{26}H_{29}O_5N$	vgl. *Takase*[5]			
220—221°	$C_{26}H_{28}O_4NCl$	68,78	68,93, 68,81	6,22	6,26, 6,37
184°	$C_{32}H_{30}O_{11}N_4$	59,44	59,39, 59,56	4,68	4,96, 4,79
220—221°	$C_{19}H_{22}O_4NCl$	62,72	62,68, 62,65	6,10	6,19, 6,14
198°	$C_{25}H_{24}O_{11}N_4$	53,96	53,73, 53,63	4,35	4,52, 4,51
254—255°	$C_{19}H_{24}O_4NCl$	62,37	62,20, 62,62	6,61	6,74, 6,85
88—90°	$C_{19}H_{23}O_4N$	69,28	68,90, 68,98	7,04	6,95, 6,99
190°	$C_{25}H_{26}O_{11}N_4$	53,76	54,08, 54,14	4,69	4,79, 4,95
165—167°	$C_{19}H_{19}O_4N$	70,14	70,03, 69,90	5,89	5,95, 6,01
232—234°	$C_{19}H_{20}O_4NCl$	63,07	63,11, 62,92	5,57	5,47, 5,69
208°	$C_{25}H_{22}O_{11}N_4$	54,15	53,98, 53,96	4,00	4,14, 4,30
175—176°	$C_{20}H_{23}O_5N$	67,21	67,10, 67,10	6,49	6,56, 6,40
Öl	$C_{20}H_{25}O_4N$	69,94		7,34	
232—236°	$C_{20}H_{26}O_4NCl$	63,23	63,20, 63,15	6,90	6,80, 6,82
187°	$C_{26}H_{28}O_{11}N_4$	54,54	54,22, 54,27	4,93	5,04, 5,20

ihe

144°	$C_{26}H_{29}O_5N$	71,70	71,61, 71,53	6,71	6,78, 6,79
198—199°	$C_{26}H_{28}O_4NCl$	68,78	68,68, 68,63	6,22	6,37, 6,34
150°	$C_{32}H_{30}O_{11}N_4$	59,44	59,79, 59,79	4,68	4,74, 4,64
195—196°	$C_{19}H_{22}O_4NCl \cdot {}^3/_4H_2O$	60,47	60,69, 60,52	6,28	6,51, 6,46
175°	$C_{25}H_{24}O_{11}N_4$	53,96	53,87, 53,91	4,35	4,32, 4,43
235°	$C_{19}H_{24}O_4NCl$	62,37		6,61	
178—179°	$C_{19}H_{23}O_4N$	69,28	68,87, 68,97	7,04	6,94, 6,96
202°	$C_{25}H_{26}O_{11}N_4$	53,76	53,48, 53,26	4,69	4,74, 4,62
165°	$C_{19}H_{19}O_4N$	70,14	70,48, 70,47	5,89	6,02, 5,90
151—153°	$C_{19}H_{20}O_4NCl \cdot H_2O$	60,07	60,30, 60,44	5,84	6,15, 6,00
156°	$C_{25}H_{22}O_{11}N_4$	54,15	54,04, 54,07	4,00	4,17, 4,15
202—203°	$C_{20}H_{23}O_5N$	67,21	66,67, 66,80	6,49	6,36, 6,48
137°	$C_{20}H_{25}O_4N$	69,94	69,59, 69,42	7,34	7,21, 7,35
130°	$C_{20}H_{26}O_4NCl \cdot {}^1/_2H_2O$	61,76	61,56, 61,54	7,00	6,97, 7,05
162°	$C_{26}H_{28}O_{11}N_4$	54,54	54,20, 54,36	4,93	4,70, 4,85

unter vermindertem Druck entfernt. Nach Ansäuern der Lösung mit Salzsäure wird filtriert, mit überschüssigem Ammoniak versetzt und erschöpfend ausgeäthert. Nach Abdampfen der trockenen ätherischen Lösung wird DL-Codamin als Öl, DL-Pseudocodamin als fast farblose Kristallmasse erhalten, die aus Äthanol umkristallisiert wird. Die Chlorhydrate und Pikrate erhält man wie unter E beschrieben.

Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium unseres Institutes von Herrn Dr. *W. Padowetz* ausgeführt.

Ich danke Herrn Dozent Dr. *K. Kratzl* für wertvolle Diskussion und der Österr. Stickstoffwerke A. G., Linz, für die Unterstützung, die sie dieser Arbeit angedeihen ließ.

Zur Anionkatalyse der Autoxydation

Von
E. Abel*

(Eingelangt am 3. November 1955)

Soweit im Sinne des kürzlich entwickelten Autoxydationsmechanismus es ein Anion ist, das sein Elektron an das O_2-Molekül unter gleichzeitiger Anlagerung überträgt, liegt als Bruttoergebnis Katalyse der Autoxydation seitens des betreffenden Anions vor; an Hand einer Reihe von (einwertigen) Anionen wird diese Anionkatalyse diskutiert.

Der kürzlich[1] entwickelte Mechanismus der Oxydation durch Sauerstoff in wäßrigem, unbelichtetem System birgt, soweit er durch die Erfahrung bestätigt wird, innerhalb eines weiten Bereiches einen Reaktionsvorgang, der nicht ohne Interesse sein mag: Anionkatalyse der Autoxydation. Denn ist, dem in Rede stehenden Mechanismus zufolge, A^- das Anion, das sein Elektron an das O_2-Molekül unter gleichzeitiger Anlagerung überträgt, so lauten — in schematischer Darstellung — die entscheidenden Schritte der Oxydation von X durch O_2:

$$O_2 + A^- \rightarrow^2 \overline{O} \cdot O \cdot A$$

$$\overline{O} \cdot O \cdot A + X \rightarrow 2\,O^- (O_2^{2-}) + X^+ + A\,^3$$

$$A + X \rightarrow X^+ + A^-;$$

die Oxydation verläuft somit unter Regenerierung von A^-, eine Reaktionenfolge, die füglich als A^--Katalyse der Autoxydation zu be-

* 63, Hamilton Terrace, London, N. W. 8.

[1] *E. Abel*, Mh. Chem. **85**, 722 (1954); siehe auch ebenda **85**, 227, 1003 (1954); Z. Elektrochem. **59**, 903 (1955).

[2] Die Pfeile bedeuten hier wie im folgenden lediglich die Reaktionsrichtung ohne Rücksichtnahme auf etwaige Gegenreaktionen oder Gleichgewichte.

[3] Eine andere Darstellung wäre: $\rightarrow O_2^- + X^+ + A^-$, doch tritt die hier in Betracht zu ziehende oxydierende Funktion von O_2^- im allgemeinen hinter der reduzierenden zurück; der Gleichförmigkeit halber beibehalten wir die obige Darstellung in allen hier behandelten Fällen.

zeichnen ist. Von diesem Gesichtspunkte aus scheint es nicht unmöglich, daß unter Umständen in solcher Wirkungsweise ein bisher kaum erkanntes Mittel gelegen sein könnte, die im allgemeinen recht langsame Aufnahme von Sauerstoff durch Zusatz geeigneter ionisationsfähiger Molgattungen zu beschleunigen.

Zweck dieser Notiz ist es, auf diese Möglichkeit zu verweisen; die Literatur freilich gibt zur Zeit wenig auffällige Anhaltspunkte für solche Anionkatalyse, und das ist nicht zu verwundern: Gegenwart des katalysierenden Anions ist vielfach bereits durch die Wahl von Salz und Säure bestimmt, so daß dessen Funktion durch die Beschaffenheit des Substrats verdeckt sein mag[4]. Immerhin sei im folgenden versucht, solcher Anionbetätigung an Hand der Literatur nachzugehen. Diese läßt, wie vorweg bemerkt sei, hinsichtlich der Befähigung eines Anions, in genannter Richtung zu katalysieren, eine gewisse Beschränkung voraussehen: es scheint *ein*wertiges Anion zu sein, das in bevorzugter Weise sein Elektron an das O_2-Molekül abzugeben vermag. Liegt zweiwertiges Anion vor, so ist es daher im allgemeinen dessen H^+-Additionsprodukt HA^-, das mit O_2 reagiert[5]. Für eine Anzahl von Anionen sei solche im Sinne des obigen Mechanismus vermutete katalytische Betätigung nachstehend diskutiert.

Hydroxylion, mag dieses in der Tat in analytischem Sinne vorliegen oder im Wege geeigneter Pufferung „verdeckt" sein[6, 7, 8].

[4] Die außerordentliche Mannigfaltigkeit der Autoxydationsgeschwindigkeit z. B. verschiedener Eisensalze mag hierfür ein Beleg sein; vgl. die obigen Ausführungen.

[5] In Hinblick auf den letzten Endes sich vollziehenden Vorgang $O_2 \rightarrow 2\,O^{2-}$ $(2\,OH^-)$ wäre diesfalls bei exakter Ausdrucksweise nicht HA^-, sondern A^{2-} als Katalysator zu bezeichnen, doch soll dieser Unterschied im folgenden nicht besonders vermerkt werden.

[6] Siehe die vorstehende Anm. 5.

[7] Diesfalls kann füglich auch das Anion der puffernden Säure als Katalysator bezeichnet werden, z. B. CO_3^{2-}-Ion bei Autoxydation von in Wasser gelöstem Ferrobikarbonat [*G. Just*, Z. physik. Chem. **63**, 385 (1908); Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 3695 (1908)] gemäß der Formulierung:

$$8\,(CO_3^{2-} + H_2O \rightarrow HCO_3^- + OH^-)$$
$$4\,(Fe^{2+} + 2\,HCO_3^- \rightarrow Fe(HCO_3)_2)$$
$$O_2 + 4\,Fe(HCO_3)_2 + 2\,H_2O \rightarrow 4\,Fe(OH)_3\,[4\,(Fe^{3+} + 3\,OH^-)] + 8\,CO_2$$
$$8\,(CO_2 + H_2O \rightarrow 2\,H^+ + CO_3^{2-})$$
$$20\,(H^+ + OH^- \rightarrow H_2O)$$
$$O_2 + 4\,Fe^{2+} + 4\,H^+ \rightarrow 4\,Fe^{3+} + 2\,H_2O.$$

[8] Ob nicht, insbesondere bei Einwertigkeit des Anions der puffernden Säure, dieses zum unmittelbaren Elektronsender werden kann, entzieht sich wohl der Entscheidung.

In der Reaktionenfolge

$$OH^- \xrightarrow{+O_2} \overline{O}\cdot O\cdot OH\ (HO\cdot O\cdot OH,\ \overline{O}\cdot O\cdot \overline{O})^{1} \xrightarrow{+X}$$

$$\rightarrow 2\,O^-\ (O_2^{2-}) + \overset{+}{X} + OH \xrightarrow{+X} 2\,X^{+9} + OH^-$$

drückt sich die wohlbekannte Tatsache aus, daß Autoxydation besonders leicht bzw. besonders schnell in alkalischem Medium vor sich geht[10].

Chlorion. Die Frage, ob Katalyse von Autoxydation durch Chlorion im Sinne der Folge

$$Cl^- \xrightarrow{+O_2} \overline{O}\cdot O\cdot Cl\ (HO\cdot O\cdot Cl^{11}) \xrightarrow{+X} 2\,\overline{O}^{12} + X^+ + Cl \xrightarrow{+X}$$

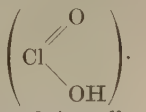
$$\rightarrow 2\,X^+ + Cl^-$$

angenommen werden kann, glaubte ich bereits vor einiger Zeit bejahen zu sollen[13]. Inzwischen wurde ich gewahr, daß die zeitlich weit zurückliegenden Versuche von *J. W. McBain*[14] eine solche Katalyse in der Tat sehr wahrscheinlich machen, sofern man die bei festgehaltenem $FeCl_2$-Gehalt und variiertem HCl-Zusatz beobachteten Variationen der Autoxydationsgeschwindigkeit ausschließlich auf Rechnung der jeweiligen

---

[9] Die in bekannter Weise weiterreagierende $2\,O^-\ (O_2^{2-})$-Gruppe wird hier, sowie bei den nachfolgenden Ansätzen, der Kürze halber hinter dem letzten Pfeilzeichen nicht wieder registriert.

[10] Zum Beispiel erhöhte sich die Autoxydationsgeschwindigkeit einer $FeCl_2$-NaCl-Lösung bei Variation von pH von 5 auf 9 auf das 5000fache [*D. L. Bond* und *G. G. Bernard*, Ind. Eng. Chem. **44**, 2435 (1952)]. — Bei Übergang von schwefelsaurem Ferrosulfat zu Ferropyrophosphat stieg — offenbar im Wege der Hydrolyse — die Autoxydationsgeschwindigkeit auf das 1000fache an [*A. B. Lamb* und *L. W. Elder* jr., J. Amer. Chem. Soc. **53**, 137 (1931); siehe auch *E. Abel*, Mh. Chem. **82**, 835 (1951)]. — Die vielseitigen Beobachtungen von *J. R. Pound* [J. Physic. Chem. **43**, 955 (1939)] an Eisensalzen über deren Autoxydationsverlauf sind sicherlich vielfach auf OH^--Ion-Katalyse zurückzuführen. — Aus organischem Gebiete sei etwa die durch Alkalizusatz außerordentlich beförderte Aufnahme von O_2 durch Askorbinsäure erwähnt [*E. S. G. Barron, R. H. De Meio* und *F. W. Klemperer*, J. Biol. Chem. **112**, 625 (1936)].

[11] Die Zwischenverbindung ist isomer mit „chloriger Säure"  .

[12] Der allfällige Parallelverlauf über O_2^{2-} (H_2O_2) wird hier und im allgemeinen auch im folgenden der Kürze halber nicht gesondert vermerkt; bezüglich der Variante $O_2^- + X^+ + Cl^-$ siehe Anm. 3.

[13] Mh. Chem. **85**, 951 (1954).

[14] J. Physic. Chem. **5**, 623 (1901).

Cl^--Ion- (und nicht bzw. nicht auch auf Rechnung der H^+-Ion-) Konzentration setzt[15] (Tabelle 1).

Tabelle 1

Formelgewicht pro Liter				k[16]	$\frac{k}{(FeCl_2)}$
$(FeCl_2)$	(HCl)	(KCl)	(Cl^-)		
0,045	0,02	—	0,11	0,0023	0,051
	0,1	—	0,19	0,0028	0,062
	1,0	—	1,09	0,014	0,31
	0,02	1,0	1,11	0,0094	0,21
0,01	0,02	—	0,04	0,00032	0,032
	0,1	—	0,12	0,00043	0,043
	1,0	—	1,02	0,0024	0,24

Cyanion. Seine katalytische Wirksamkeit gemäß der Umsetzung

$$Cy^- \xrightarrow{+O_2} \overline{O}\cdot O\cdot Cy \xrightarrow{+X} 2\,O^- + X^+ + Cy \xrightarrow{+X} 2\,X^+ + Cy^-$$

mit X = Au wurde bereits gesondert vermerkt[17]. Auf gleichartigen

[15] Zugunsten der genannten Zuordnung lassen sich Gründe anführen: Es wäre nicht leicht, einen Mechanismus zu finden, der für die Geschwindigkeitsvariation mit veränderlichem H^+-Ion-Gehalt verantwortlich zu machen wäre; weiterhin ist für salzsaure Ferrochloridlösungen in Gegensatz zu schwefelsauren Ferrosulfatlösungen die Autoxydationsgeschwindigkeit nicht proportional dem Quadrate des Ferrosalzgehaltes, wie dies bei letzteren Lösungen der Fall ist, sondern sie weist, wie Tabelle 1 zeigt, einen Gang auf, der sich bei weitem mehr der ersten Potenz nähert als der zweiten Potenz, im Einklang mit dem vermuteten Katalysemechanismus. — Der Zusammenhang zwischen Geschwindigkeit und Cl^--Konzentration ist allerdings recht unklar; Proportionalität liegt keineswegs vor; es wäre denkbar, daß an dieser Sachlage das Gleichgewicht $\overline{O}\cdot O\cdot Cl + H^+ \rightleftharpoons HO\cdot O\cdot Cl$ beteiligt ist, indem die mit Fe^{2+} reagierenden Molgattungen in jeweils wechselndem Ausmaß der Dissociation von $HO\cdot O\cdot Cl$ entstammen; möglicherweise ist der Befund, wonach sich bei pH = 7 NaCl-Zusatz als praktisch einflußlos erwies (*D. L. Bond* und *G. G. Bernard*, l. c.), hiermit in Zusammenhang. – Daß die außerordentlich schnelle Autoxydation von Ferrosalz in konz. HCl (4 bis 8 n) [*A. M. Posner*, Trans. Faraday Soc. **49**, 328 (1953)] auf Cl^--Katalyse zurückzuführen ist, dürfte wohl wahrscheinlich sein, bedarf aber noch näherer Untersuchung. Ähnliches gilt für die Beschleunigung der Autoxydation von Stannosalz durch HCl [siehe z. B. *G. W. Filson* und *J. H. Walton*, J. Physic. Chem. **26**, 741 (1932)], wie es denn überhaupt schwierig sein dürfte, die Anteile voneinander zu trennen, die in der Beschleunigung jedem der beiden Ionen Cl^- und H^+ zukommen.

[16] Geschwindigkeitskoeffizient, gerechnet monomolar in bezug auf $FeCl_2$.

[17] Mh. Chem. **86**, 536 (1955).

Effekt ist wohl zweifellos auch der gemeinschaftliche Angriff von Sauerstoff und Cy^--Ion auf Silber zurückzuführen[18, 19].

HS^--Ion scheint sich gleichfalls katalysierend betätigen zu können, doch sind hier die Verhältnisse noch zu wenig geklärt[20].

Bisulfition. Die katalytische Wirksamkeit von HSO_3^- bei Autoxydation von Sulfitlösungen ist in der Literatur weithin diskutiert und wurde kürzlich[1] dem Mechanismus (in schematischer Darstellung)

$$HSO_3^- \xrightarrow{+\,O_2} \overline{O} \cdot O \cdot HSO_3 \xrightarrow{+\,SO_3^{2-}} 2\,O^- + HSO_3 \cdot SO_3^- \rightarrow$$
$$\rightarrow SO_3 + HSO_3^-$$

zugeschrieben. Gemäß den vorliegenden Ausführungen dürfte die von vornherein gleichfalls mögliche Variante $O_2 + SO_3^{2-} \rightarrow \overline{O} \cdot O \cdot SO_3^-$ kaum in Betracht zu ziehen sein.

Bisulfation. Ob — in Analogie zu HSO_3^- — auch HSO_4^- mit O_2 zu $\overline{O} \cdot O \cdot HSO_4$ zusammentritt und auf diesem Wege Autoxydation katalysiert, ist aus der Literatur nicht mit Sicherheit zu entnehmen. Wohl beschleunigt H_2SO_4 die Autoxydation von $FeSO_4$ im Bereiche ihrer Abhängigkeit von $[Fe^{2+}]^2$, doch läßt sich die Zuordnung dieser Beschleunigung zur Zeit kaum gesichert übersehen; jedenfalls dürfte der katalytische Einfluß recht gering sein[21].

Bithiosulfation. Vor vielen Jahren[22] hatte ich das Altern von Thiosulfatlösungen auf Gegenwart von Kupferspuren zurückgeführt, wie solche leichthin in gewöhnlichem destilliertem Wasser vorhanden sein können. Solches Altern könnte sich aber auch allein bei Einwirkung von CO_2 aus der Atmosphäre unter Schaffung von $HS_2O_3^-$ vollziehen, beschleunigt eingeleitet durch dieses Anion, gemäß der Folge[23]:

---

[18] *G. A. Deitz* und *J. Halpern*, J. Metals 5, Trans. **197**, 1109 (1953).

[19] Daß Cy^--Ion durch Wegfangung eines positiven Katalysators auch autoxydationshemmend wirken kann [*A. O. Dikker* und *R. G. Dickenson*, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 2165 (1940)], sowie dessen Wirkungslosigkeit in Form von HCy, berührt natürlich in keiner Weise dessen katalysierende Wirksamkeit.

[20] *S. A. Shchukarev* und *E. M. Kireeva Tuzulakhova*, J. Gen. Chem. (USSR) **1**, Nr. 8—9, 1125 (1931); Chem. Abstr. **26**, 4764 (1932).

[21] Im Bereich 0,012 m bis 3,0 m H_2SO_4 wächst die Geschwindigkeit etwa im Verhältnis 1 : 2 (*A. B. Lamb* und *L. W. Elder* jr., l. c.).

[22] Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 1076 (1921).

[23] $HS_2O_3^-$-Ion ist hier nicht eigentlich Katalysator, sondern wird verbraucht (Abschluß von Thiosulfat-Titerlösungen gegen Luft!).

$$HS_2O_3^- \xrightarrow{+\,O_2} \overline{O}\cdot O\cdot HS_2O_3 \xrightarrow{HS_2O_3^-} 2\,\overline{O} + 2\,HS_2O_3$$

$$2\,(HS_2O_3^- + \overline{O} \rightarrow HS_2O_3^- + O^{2-}\,(OH^-))$$

$$2\,(2\,HS_2O_3^- \rightarrow S_4O_6^{2-} + 2\,H^+)$$

$$O_2 + 4\,HS_2O_3^- \rightarrow 2\,S_4O_6^{2-} + 2\,H_2O.$$

Phosphorsäureion. Die Kinetik der Oxydation durch Sauerstoff von Ferroion in phosphorsaurer Lösung[24] läßt, wie bereits in einer kurzen Mitteilung dargelegt wurde[25], katalytische Mitwirkung von $H_2PO_4^-$-Ion vermuten.

Oxalatoion[26]. Wo immer sich durch oxydative Einwirkung irgendwelcher Art aus Oxalation $C_2O_4^{2-}$ das Radikal $C_2O_4^-$ zu bilden vermag, betätigt sich dieses als Sauerstoffüberträger, etwa gemäß der Reaktionenfolge:

$$C_2O_4^- \xrightarrow{+\,O_2} \overline{O}\cdot O\cdot \underline{C_2O_4} \xrightarrow{+\,C_2O_4^{2-}} 2\,\overline{O}\,(O_2^{2-}) + C_2O_4^- + 2\,CO_2$$

$$2\,(O + X \rightarrow X^+ + O^{2-}\,(OH^-))^{27}$$

$$O_2 + C_2O_4^{2-} + 2\,X + 4\,H^+ \rightarrow 2\,X^+ + 2\,CO_2 + 2\,H_2O;$$

wenn $X = \frac{1}{2}\,C_2O_4^{2-}$,[28] so resultiert Luftunbeständigkeit von Oxalsäure- (Titer-) Lösungen; wenn $X = Mn^{2+}$ [29] — Schaffung dieser Sachlage in der Reaktion zwischen Oxalsäure und Permanganat unter Luftzutritt —, so kommt es leichthin auf dem geschilderten Wege zu Autoxydation $Mn^{2+} \rightarrow Mn^{3+}$, trotz sonstiger Luftbeständigkeit von Manganoion in saurer Lösung.

---

[24] *M. Cher* und *N. Davidson*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 793 (1955).

[25] Mh. Chem. **86**, 1036 (1955).

[26] Siehe *E. Abel* und *H. Schmid*, Naturwiss. **23**, 501 (1935). Es ist das Radikal $C_2O_4^-$, dessen Bildung die Existenz von „aktiver Oxalsäure" vorgetäuscht hatte [*E. Abel*, Mh. Chem. **83**, 695 (1952); siehe auch Naturwiss. **40**, 246 (1953); Z. analyt. Chem. **138**, 257 (1953)].

[27] Bei Zwischenbildung von H_2O_2 (O_2^{2-}):

$$H_2O_2 + X \rightarrow X^+ + OH^- + OH \xrightarrow{+\,X} 2\,X^+ + 2\,OH^-.$$

[28] Siehe etwa auch *I. Sano*, Bull. Chem. Soc. Japan **15**, 196 (1940).

[29] *H. F. Launer*, J. Amer. Chem. Soc. **55**, 865 (1933). — *K. v. Baczko* und *E. Schröer*, Z. Elektrochem. **47**, 801 (1941). — *S. J. Adler* und *K. M. Noyes*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2036 (1955); in Anschluß an *H. F. Launer* (l. c.) zersplittern die Autoren das $C_2O_4^-$-Radikal in CO_2^--Radikal und CO_2, doch liegt meines Erachtens hierfür kein Grund vor.

Überblicken wir das Gesamtbild, so scheint es in der Tat, daß es unter den Anionen insbesondere einwertige[30] — A^- — sind, die im Wege der Zwischenbildung von $\overline{O} \cdot O \cdot A$ Autoxydation katalysieren, und daß diese intermediäre, wasserstoffsuperoxydartige Molgattung den Weg weist, über welchen innerhalb eines weiten Bereiches Autoxydation vor sich geht.

---

[30] Ein Beleg hierfür könnte vielleicht auch in dem interessanten Befund von *S. J. Adler* und *K. M. Noyes* (l. c.) gesehen werden, wonach es in Lösungen des *ein*wertigen Manganioxalations $Mn(C_2O_4)_2^-$, offenbar auf dem Wege

$$Mn(C_2O_4)_2^- \xrightarrow{O_2} \overline{O} \cdot O \cdot Mn(C_2O_4)_2 \rightarrow 2\,O^-\,(O_2^{2-}) + Mn^{3+} + C_2O_4^{2-} + 2\,CO_2,$$

sehr viel schneller zu Bildung von Peroxyd — in unserer Darstellung zu Bildung von O^- bzw. O_2^{2-} (H_2O_2) — kommt, als in Lösungen des dreiwertigen Komplexions $Mn(C_2O_4)_3^{3-}$.

Neue Reaktionen am Sulfanilamid und neue N_1-substituierte Sulfanilamide

II. Mitteilung: N_1-Arylierungen bzw. Heteroarylierungen mit Alkoxyaryl- bzw. Alkoxyheteroarylverbindungen[1]

Von

H. Bretschneider und **W. Klötzer**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

(Eingelangt am 16. November 1955)

Die selektive Einführung des Dinitrophenyl- bzw. Dimethoxy-s-triazinyl bzw. Bisthioalkyl-triazinylrestes in die N_1-Aminogruppe des Sulfanilamides gelang durch Umsatz von dessen Natriumsalz im Schmelzfluß oder Lösung mit den entsprechenden Methoxy- bzw. Thioalkylverbindungen der obengenannten Reste. 4-Aminomethyl-benzol-sulfonamid wird, zum Unterschied von Sulfanilamid, in der aliphatischen Aminogruppe durch den Dimethoxy-s-triazinylrest substituiert.

In der I. Mitteilung[2] wurde von uns die selektive Acylierung des Sulfonamidstickstoffes (N_1) des 4-Aminobenzolsulfonamid-Natriumsalzes mit Carbonsäureestern bearbeitet. Die weitgehende formale und chemische Analogie dieser Carbonsäureester mit verschiedenen, sich von stark sauren Phenolen bzw. heterocyclischen Hydroxyverbindungen ableitenden Äthern ließ eine ähnliche, selektive Substituierbarkeit des N_1-Stickstoffes durch Aryl- bzw. Heteroarylreste bei Einsatz von deren Alkoxyderivaten erwarten:

$$H_2N\text{—}C_6H_4\text{—}SO_2\overset{(-)}{N}H + ROR' \rightarrow H_2N\text{—}C_6H_4\text{—}SO_2\overset{(-)}{N}\text{—}R' + ROH$$

$R' = \text{Aryl}, \quad R = \text{Alkyl}$

[1] Diese Arbeit wurde durch die Österr. Stickstoffwerke, Linz, in verschiedener Hinsicht gefördert, wofür an dieser Stelle bestens gedankt sei. Teilstücke der Arbeit sind Gegenstand von Patentanmeldungen. Ein auszugsweises Referat wurde auf dem 14. Internat. Kongreß für Reine und Angewandte Chemie in Zürich, 1955, gegeben.

[2] Mh. Chem. 87, 47 (1956).

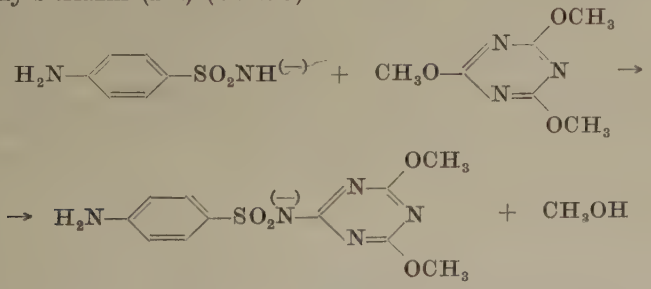
Begründete Aussicht für das Eintreten dieser Reaktion bieten Alkylphenyläther von solchen Phenolen, die eine in der Größenordnung der Carbonsäuren liegende Dissoziationskonstante aufweisen und von deren Äthern damit parallel gehend eine genügend hohe (der Positivierung des Carbonylkohlenstoffatoms des Carbonsäureesters vergleichbare) Positivierung des bei der N_1-Substitution in Reaktion tretenden Ringkohlenstoffatoms vermutet werden kann.

Der als erster in Frage kommende p-Nitrophenylmethyläther (K des Phenols $7 \cdot 10^{-8}$) trat beim Erhitzen mit Sulfanilamidnatrium bei 200° noch nicht in Reaktion. Auch der an Stelle des Methyläthers verwendete p-Nitrophenyl-phenoläther ergab keine N_1-p-Nitrophenylierung (Vers. 1). In zufriedenstellender Weise reagierte hingegen das 2,4-Dinitroanisol (K des Phenols $1{,}1 \cdot 10^{-4}$) schon bei 140° zum N_1-(2,4-Dinitrophenyl)-sulfanilamid (I), dessen Struktur durch Analyse und Überführung in ein N_4-Acetylderivat (II) sichergestellt wurde (Vers. 2). Der Methyläther des 2,3-Dinitrophenols (K des Phenols $1{,}2 \cdot 10^{-5}$) konnte nicht mit Sulfanilamidnatrium umgesetzt werden, da der Ansatz vor der Erreichung der nötigen Reaktionstemperatur verpuffte.

Einführung von Triazinylresten am N_1 als Beispiele der Heteroarylierung. Das 2-Sulfanilamido-4,6-dimethoxy-triazin

Wesentlich interessanter erschien die Frage, ob sich nicht in Analogie zu der geschilderten Arylierung auch *Heteroaryl*reste durch Einsatz ihrer entsprechenden Äther selektiv am N_1 des Sulfanilamides einführen ließen.

Dem ersten diesbezüglichen Versuch, Trimethoxy-s-triazin mit Sulfanilamidnatrium in methanolischer Lösung umzusetzen, war ein voller Erfolg beschieden. Durch Erhitzen der in molarem Verhältnis angesetzten Komponenten bildete sich das neue 2-Sulfanilamido-4,6-dimethoxy-s-triazin (III) (Vers. 3).



Die Konstitution der neuen Verbindung wurde durch die Analyse und Gewinnung ein und desselben Acetylderivates (IV) durch direkte Acylierung von (III) und Umsatz von N_4-Acetyl-sulfanilamidnatrium mit

Trimethoxy-s-triazin sichergestellt (Vers. 3 und 4). In Übereinstimmung mit anderen, N_1-heterocyclisch substituierten Sulfonamiden[3] ergab die Einwirkung von Diazomethan zwei Methylderivate (Vers. 7). In der tiefer schmelzenden Verbindung wird ohne Beweis, aber aus Analogiegründen[3] das Vorhandensein der Struktur (V), in der höher schmelzenden das der Struktur (VI) angenommen.

Als schwerlösliches, eventuell therapeutisch interessantes Derivat (vgl. N_4-Phthaloyl-sulfathiazol als Darmantiseptikum) wurde durch Umsatz von (III) mit Phthalsäureanhydrid das saure 2,4-Phthaloyl-aminobenzol-sulfonamido-4,6-dimethoxy-s-triazin (VII) gewonnen (Versuch 8).

Die relativ stark sauren Eigenschaften von (III) gestatten die Herstellung wohl kristallisierter Salze mit anorganischen Basen (Natriumsalz, Vers. 10) und organischen Basen (4-Aminomethyl-benzol-sulfonamidosalz, Vers. 9) und Diäthanolaminsalz (Vers. 11). Alle Salze reagieren in wäßriger Lösung annähernd neutral.

Während (III) und seine Salze in Substanz völlig stabil sind, können wäßrige Lösungen der Salze nicht ohne beginnende Zersetzung erhitzt werden[4]. Als Zersetzungsprodukte der erhitzten Lösung konnten durch Papierchromatogramm unter anderem Sulfanilsäure und Sulfanilamid nachgewiesen werden.

Inwieweit diese Labilität der Salzlösungen von (III) mit der gleich zu besprechenden Labilität von s-Triazinsystemen in unmittelbarem Zusammenhang steht, bedarf noch der Klarstellung.

Jedenfalls waren die bereits vor uns unternommenen Versuche, das unsubstituierte Sulfanilamido-s-triazin herzustellen, erfolglos geblieben, wie die Arbeit von *Roblin*[5] zeigt. Ein Verständnis dieses Mißerfolges vermitteln neueste Arbeiten von *Grundmann*, welche die relativ sehr hohe Labilität, insbesondere in hydrolytischer Hinsicht[6], des unsubstituierten 1,3,5-s-Triazins im Vergleich zum nächstniedrigeren Ringanalogen, dem Pyrimidin, zeigen. Die Labilität des Triazins ist auf die hohe Elektronenavidität der 3 Ring-N-Atome zurückzuführen, die zu einer starken elektronischen Verarmung der C-Atome, das heißt großer lokaler Polarisierung führt, die der Ansatzpunkt für verschiedene ringsprengende Reaktionen sein kann. Die dagegen relativ höhere Stabilität des oben beschriebenen 2-Sulfanilamido-4,6-dimethoxy-triazins (III) ist durch die

---

[3] *R. G. Shepherd, A. C. Bratton* und *K. C. Blanchard*, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 2532 (1942).

[4] Zuerst festgestellt von *A. Hölzl*, Österr. Stickstoffwerke, Linz.

[5] *R. O. Roblin* und Mitarb., J. Amer. Chem. Soc. **64**, 2902 (1942).

[6] *Ch. Grundmann* und *A. Kreuzberger*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 5646 (1954). — *Ch. Grundmann* und *H. Schröder*, Ber. dtsch. chem. Ges. **87**, 750 (1954).

als Donor fungierenden Methoxygruppen deutbar. Trotz dieser zweifellos erhöhten Stabilität gelang es aber nicht, (III) auf dem für die Herstellung N_1-heterocyclisch substituierter Sulfonamide üblichen Weg[7] zu erhalten. Die orientierend durchgeführte erste Stufe dieses Weges, die Acylierung des 2-Amino-4,6-dimethoxy-triazins mit 4-Acetaminobenzolsulfochlorid, ergab kein ermutigendes Resultat. Die dann zur Gewinnung von (III) nötige Verseifung des N_4-Acetylrestes ist aber sicher undurchführbar, wie ein Versuch an dem aus (III) dargestellten N_4-Acetylderivat (IV) zeigte (Vers. 3). Auch ein weiterer Versuch, (III) durch eine Alternativsynthese, nämlich durch Umsatz von 2-Chlor-4,6-dimethoxy-s-triazin[8] mit Sulfanilamidnatrium zugänglich zu machen, schlug gänzlich fehl.

2-Sulfanilamido-4,6-thioalkyl-s-triazine

In dem Bestreben, eventuell stabilere Vertreter als (III) zu erhalten, wurden durch Umsatz von Sulfanilamidnatrium mit Trithiomethyl-s-triazin bzw. Trithioäthyl-s-triazin, das 2-Sulfonamido-4,6-thiomethyl-s-triazin (VIII) und das 2-Sulfonamido-4,6-thioäthyl-s-triazin (IX) dargestellt (Vers. 12 und 13). Die Thioalkyltriazine wurden mit Sulfanilamidnatrium in Acetamidschmelze bei 180° zum Umsatz unter Mercaptanabspaltung gebracht. Die Stabilität von (VIII) und (IX) scheint aber nach vorläufigen qualitativen Beobachtungen gegenüber (III) nicht wesentlich erhöht zu sein.

Grundlagen und Grenzen des Heteroarylierungsverfahrens

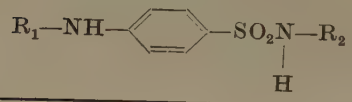
Eine Deutung für die selektive Reaktion der N_1-Aminogruppe im Sulfanilamid-Anion gegenüber als elektrophil aufzufassenden Reaktanten wurde in der I. Mitteilung[2] dieser Arbeitsreihe gegeben.

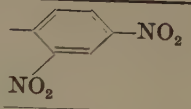
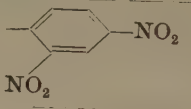
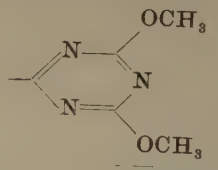
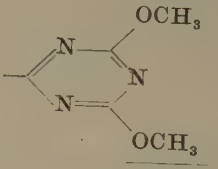
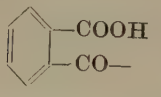
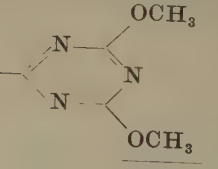
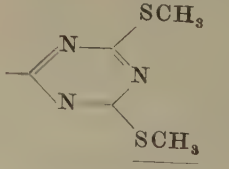
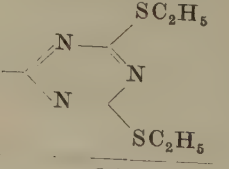
In den in vorliegender Arbeit zur Reaktion gebrachten Äthern ist eine hohe Elektrophilie eines Ringkohlenstoffatoms anzunehmen. Diese ist im Falle des Dinitroanisols auf den Einfluß der Nitrogruppen, im Falle des Trimethoxytriazins bzw. seiner Thioanalogen auf die hohe Elektronenavidität der 3 im Kern stehenden N-Atome zurückzuführen. Die Dissoziationskonstante des 2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-s-triazins[9] liegt nach eigenen Messungen in der gleichen Größenordnung wie die des 2,4-Dinitrophenols (zirka $4 \cdot 10^{-4}$).

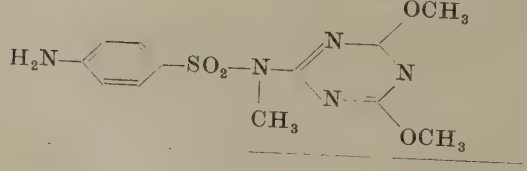
Geht man vom Trimethoxytriazin zum ringisosteren, analogen 2,4,6-Trimethoxypyrimidinring über, so ist in diesem die Positivierung des Kohlenstoffatoms 2 anscheinend zu schwach, denn es läßt sich keine

[7] *R. O. Roblin* und *P. S. Winnek*, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 1999 (1940).
[8] *J. R. Dudley* und Mitarb., J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2986 (1951).
[9] *K. H. Slotta* und *R. Tschesche*, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 301 (1927).

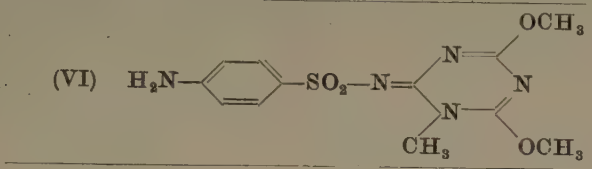
Formelübersicht

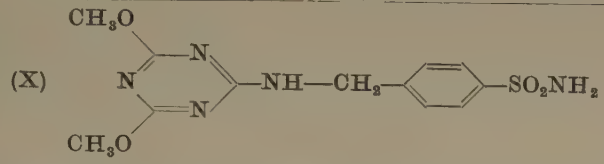


(I) $R_1 = H$	$R_2 =$ 
(II) $R_1 = CH_3—CO—$	$R_2 =$ 
(III) $R_1 = H$	$R_2 =$ 
(IV) $R_1 = CH_3—CO—$	$R_2 =$ 
(VII) $R_1 =$ 	$R_2 =$ 
(VIII) $R_1 = H$	$R_2 =$ 
(IX) $R_1 = H$	$R_2 =$ 

(V) 

Fortsetzung der Formelübersicht





Heteroarylierung des Sulfanilamidanions unter gleichen Bedingungen wie bei der Herstellung des (III) erzielen. Es gelang ferner, auch unter sehr drastischen Bedingungen, nicht, 2-Phenoxy-4,6-dimethyl-pyrimidin mit Sulfanilamidnatrium umzusetzen (Vers. 5 und 6).

Daß die bevorzugte relative Reaktivität der N_1-Aminogruppe von Benzolsulfonamiden aber nur gegenüber der aromatischen 4-Aminogruppe auftritt, zeigt der Versuch, mit dem eine aliphatische Aminogruppe enthaltenden 4-Aminomethyl-benzolsulfonamid (Marfanil). Dem aus dieser Verbindung (als Natriumsalz) mit Trimethoxytriazin erhaltenen Reaktionsprodukt kommt nämlich auf Grund seiner Eigenschaften und Reaktionen (negative *van Slyke*-Reaktion) die Konstitution eines 4-(4,6-Dimethoxytriazin)-aminomethyl-benzol-sulfonamides (X) zu (Vers. 14). In ihrer Donorwirkung scheint somit die aliphatische Aminogruppe selbst der anionischen N_1-Aminogruppe überlegen zu sein, ein Verhalten, das an die erfolgreiche Konkurrenz von acylierbaren Aminen gegenüber Hydroxylion bei der *Schotten-Baumann*schen Acylierung (vgl. *Alexander*, Principles of Organic Ionic Reactions, S. 90) erinnert. Die Basenstärke geht nicht mit der Nucleophilie (Donorqualität) parallel.

Die Verbindung (III) erwies sich bei der in-vivo- und in-vitro-Testung als chemotherapeutisch wirksam[10] und zeigte auch eine unerwartete tuberkulostatische Aktivität in vitro. Alle bisher eingelaufenen klinischen Berichte betonen, ohne daß natürlich die Grenzen der Sulfonamidmedikation überschritten würden, eine die Verbindung besonders heraushebende gute Verträglichkeit. Diese Begutachtung war nach den Ergebnissen der Pharmakologie[11] zu erwarten.

[10] *E. Semenitz*, Z. Immunitätsforsch. **111**, 386 (1954). Die bakteriologische Prüfung der Substanz führte Herr Dr. *E. Semenitz* (Bakt.-serolog. Untersuchungsanstalt, Innsbruck) in dankenswerter Weise durch.

[11] Die pharmakologischen Untersuchungen wurden von Herrn Dr. *K. Jochum* (Pharmakologisches Institut der Universität Innsbruck) und Herrn *G. Sporidi* (Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Uni-

Experimenteller Teil

Versuch 1: 1,94 g (0,01 Mol) Sulfanilamidnatrium wurden mit 1,6 g (0,011 Mol) 4-Nitroanisol gut verrieben und im Ölbad 40 Min. auf 160° und weitere 10 Min. auf 200° erhitzt. Nach dem Erkalten der nicht homogenen Schmelze wird diese mit Äther extrahiert, die Ätherlösung verdampft und der Rückstand als p-Nitroanisol identifiziert.

Der nochmals mit Äther gewaschene Schmelzrückstand wird in Wasser gelöst und mit verd. HCl neutralisiert. Dabei scheiden sich 1,5 g (88%) des eingesetzten Sulfanilamides aus.

Ein zweiter Ansatz, ausgeführt durch Erhitzen von 0,01 Mol Sulfanilamidnatrium mit 0,01 Mol p-Nitrophenylphenoläther auf 180 bis 210° während 75 Min. und aufgearbeitet wie oben, ergab dasselbe Resultat.

Versuch 2 (I): 1,94 g (0,01 Mol) Sulfanilamidnatrium und 2,0 g (0,01 Mol) 2,4-Dinitroanisol wurden gut vermischt und am absteigenden Kühler 40 Min. auf 140° erhitzt. Dabei destilliert unter Aufschäumen Methylalkohol ab, der als p-Nitrobenzoesäureester identifiziert wurde. Die Schmelze wird nach dem Erkalten zerrieben, mit Äther gut gewaschen und in 1 l Wasser, enthaltend 20 ccm konz. Ammoniak, gelöst. Die etwas milchige Lösung wird mit Tierkohle geschüttelt, filtriert und neutralisiert. Dabei scheiden sich 2,1 g (62% d. Th.) des gelben N_1-(2,4-Dinitrophenyl)-sulfanilamides (I) vom Schmp. 193°[12] ab. Durch Umkristallisieren aus Alkohol steigt der Schmp. auf 195 bis 197°. Die Verbindung ist in viel verd. HCl löslich.

$C_{12}H_{10}O_6N_4S$ (338,3). Ber. N 16,56. Gef. N 16,43.

Das N_4-Acetylderivat (II), hergestellt durch kurzes Kochen von (I) in Eisessig mit Essiganhydrid und umkristallisiert aus Alkohol, schmilzt bei 226° und ist säureunlöslich.

$C_{14}H_{12}O_7N_4S$ (380,3). Ber. Acetyl 11,32. Gef. Acetyl 11,47.

Versuch 3 (III): 0,23 g Natrium (0,01 Mol) werden in 100 ccm absol. Methanol gelöst und mit 19,4 g (0,1 Mol) Sulfanilamidnatrium und 17,2 g (0,1 Mol) Trimethoxy-s-triazin[8] versetzt. Dann wird der Ansatz unter Feuchtigkeitsausschluß 24 Stdn. am Wasserbad zum Sieden erhitzt. Der nach der angegebenen Kochdauer durch Abdestillieren und Absaugen des letzten Restes des Lösungsmittels zur Trockene gebrachte Ansatz wird mit 100 ccm 60° warmem Wasser in Lösung gebracht und längere Zeit in Eis gestellt. Dabei scheidet sich meist etwas Trimethoxytriazin ab. Die Mutterlauge wird mit konz. Salzsäure auf pH 7 gebracht, wobei ein amorpher Niederschlag entsteht, der durch Zugabe von 2 g Soda in 7 ccm heißem Wasser und leichtes Erwärmen wieder in Lösung geht. Darauf wird mit Sulfanilamid geimpft und längere Zeit bei 0° stehen gelassen, wobei sich eine geringe Menge Sulfanilamidregenerat abscheidet. Die Mutterlauge wird sodann mit konz. Salzsäure auf pH 5 angesäuert. Dabei erhält man einen rein weißen, amorphen Niederschlag. Beim Erwärmen des Kolbeninhaltes bis gegen 70° wird die Fällung zunächst dünnflüssiger, geht aber durch Anreiben mit dem Glasstab sofort in den kristallinen Zustand über. Man erhält so 27,2 g rohes 2-Sulfanilamido-4,6-dimethoxy-s-triazin (III), Schmp. 125 bis 132°. Das Roh-

versität Innsbruck) ausgeführt, wofür wir hier nochmals unseren Dank aussprechen.

[12] Die Schmelzpunkte wurden am Mikroschmelzpunktsapparat nach *Kofler* bestimmt und sind korrigiert.

produkt wird in 110 ccm 25%iger Essigsäure in der Hitze gelöst, mit Tierkohle kurz gekocht, filtriert, angeimpft und kaltgestellt. Nach 12stünd. Stehen bei 0° hatten sich 20 g reines (III) vom Schmp. 140 bis 142° abgeschieden (61% d. Th.).

$C_{11}H_{15}O_5N_5S \cdot H_2O$ (329,32).

Ber. C 40,12, H 4,59, N 21,27, S 9,73, CH_3O 18,85, H_2O krist. 5,40.
Gef. C 40,35, H 4,43, N 21,37, S 9,78, CH_3O 18,72, H_2O krist. 5,47.

Durch Umkristallisieren von (III) aus n-Butanol erhält man eine kristallwasserfreie Form vom Schmp. 169 bis 170°.

Die freie Verbindung ist zu 0,1% in Wasser von 20° löslich. Die potentiometrische Titration deutete auf das Vorliegen einer einbasischen Säure. Durch Diazotieren in salzsaurer Lösung und Kuppeln mit β-Naphthol erhielt man einen roten Farbstoff.

Beim Acetylieren von (III) mit Essiganhydrid in üblicher Weise erhält man ein in verd. Salzsäure unlösliches N_4-Acetylderivat (IV) vom Schmp. 210 bis 212° (aus Wasser).

$C_{13}H_{15}O_5N_5S$ (353,35). Ber. Acetyl 12,19. Gef. Acetyl 12,75.

Zur Rückverseifung von (IV) wurden 1,2 g 2-(4-Acetylamino-benzolsulfonamido)-4,6-dimethoxy-s-triazin (IV) mit 10 ccm 1 n NaOH 30 Min. rückflußerhitzt. Bei der nachfolgenden Neutralisation konnte weder (III) noch Sulfanilamid nachgewiesen werden.

Versuch 4 (IV): 2,14 g N_4-Acetylsulfanilamid werden in 20 ccm absol. Methanol, enthaltend 0,3 g Natrium, gelöst und mit 1,72 g Trimethoxytriazin versetzt. Der Ansatz wird $4^1/_2$ Stdn. rückflußerhitzt und nach dieser Zeit zur Trockene eingedampft. Nach Versetzen mit Wasser kristallisiert 1,45 g unverändertes Trimethoxytriazin. Durch Filtration und Einstellen sodaalkalischer Reaktion erhält man aus der Mutterlauge 1,25 g N_4-Acetylsulfanilamid, nach dessen Abtrennung und Ansäuern mit verd. Salzsäure 0,4 g (IV) in zunächst amorpher, bald jedoch kristallisierender Form erhältlich sind. Die Substanz schmilzt bei 209 bis 211°. Die Mischprobe ergab die Identität mit dem im Vers. 3 erhaltenen Acetylderivat (IV).

Versuch 5: 3,44 g Sulfanilamid (0,02 Mol) wurden mit 20 ccm absol. Methanol, enthaltend 0,5 g Natrium und 3,4 g 2,4,6-Trimethoxypyrimidin[13], versetzt und 14 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß rückflußerhitzt. Beim nachfolgenden Versetzen mit 30 ccm Wasser und Kühlen erhält man 2,55 g Trimethoxypyrimidin zurück. Die Mutterlauge wurde erst angesäuert, dann sodaalkalisch gemacht, wobei sich nach längerem Stehen auf Eis 3,3 g Sulfanilamid abschieden. Die Mutterlauge ergab beim Neutralisieren keine auf N_1-substituiertes Sulfanilamid deutende Fällung.

Versuch 6: 1,94 g Sulfanilamidnatrium (0,01 Mol) und 2,2 g 2-Phenoxy-4,6-dimethyl-pyrimidin[14] wurden vermischt und 3 Stdn. auf 190° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 20 ccm Wasser versetzt und filtriert. Als Rückstand blieben 1,9 g Phenoxy-dimethyl-pyrimidin. Die Mutterlauge wurde mit verd. Salzsäure neutralisiert. Dabei erhielt man 1,65 g (96% d. Th.) Sulfanilamid zurück.

Versuch 7 (V, VI): 2 g (III) wurden in 15 ccm Methylalkohol suspendiert und mit Diazomethan in Äther bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt

[13] *E. Büttner*, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 2235 (1903).
[14] *St. Angerstein*, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 3960 (1901).

(stürmische Stickstoffentwicklung, vollständige Lösung). Die Lösung wurde auf zirka 5 ccm eingeengt und filtriert. Der Rückstand wurde mit kaltem Methanol gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Die so erhaltene Substanz (V) schmilzt bei 124 bis 126°. Ausbeute 0,4 g (20% d. Th.).

$C_{12}H_{15}O_4N_5S$ (325,34). Ber. C 44,30, H 4,64, N 21,53.
Gef. C 44,25, H 4,89, N 21,62.

Durch Verdünnen der methanol. Mutterlauge mit 100 ccm Wasser erhält man 1,25 g (62% d. Th.) eines 2. Methylierungsproduktes (VI) vom Schmp. 150°. Durch Umkristallisieren aus 60%igem Methylalkohol erhöht sich der Schmp. auf 153 bis 155°.

$C_{12}H_{15}O_4N_5S$ (325,34). Ber. C 44,30, H 4,64, N 21,53.
Gef. C 44,31, H 4,82, N 21,54.

Versuch 8 (VII): 3,11 g (0,01 Mol) (III) vom Schmp. 169 bis 170° (wasserfrei) wurden in 60 ccm absol. wasserfreiem Alkohol gelöst und heiß mit 2 g Phthalsäureanhydrid versetzt. Nach kurzem Kochen war die Lösung homogen. Das Erhitzen wurde noch 2 Stdn. fortgesetzt, wobei nach 15 Min. Erhitzungsdauer die Abscheidung kristalliner Krusten begann. Der erkaltete Ansatz wurde filtriert. Man erhielt 3,2 g saures 2-(4-Phthaloyl-amidobenzol-sulfonamido)-4,6-dimethoxy-s-triazin (VII). Ausbeute 72% d. Th. Aus Eisessig umkristallisiert und mit Äther gewaschen, schmolz die Substanz bei 215 bis 218°.

$C_{19}H_{17}O_7N_5S$ (459,43). Ber. N 15,25. Gef. N 15,42.

Die potentiometrische Titration erbrachte den Beweis, daß es sich bei (VII) um eine zweibasische Säure handelt.

Versuch 9: 1,64 g (0,005 Mol) (III) wurden in 7,5 ccm Methanol in der Wärme gelöst und noch warm mit 0,94 g (0,005 Mol) 4-Aminomethyl-benzolsulfonamid (Marfanilbase) in 7 ccm Methanol versetzt. Beim Abkühlen kristallisieren 2,1 g (81% d. Th.) des gewünschten Salzes (Schmp. 173 bis 174°). Zur Analyse wurde aus Wasser umkristallisiert.

$C_{18}H_{23}O_6N_7S_2$ (497,54). Ber. N 19,71. Gef. N 19,65.

Das Salz ist in Wasser von 20° zu 1,7% löslich.

Versuch 10: 0,23 g (0,01 Mol) Natrium wurden in 10 ccm absol. Methanol gelöst und mit 3,4 g (III), Schmp. 169° (wasserfrei), versetzt. Die entstandene Lösung wurde mit absol. Äther bis zur vollständigen Fällung versetzt. Das im ätherfeuchten Zustand hygroskopische Natriumsalz wurde zur Analyse 3mal aus Methanol/Äther umgefällt.

$C_{11}H_{12}O_4N_5SNa$ (333,3). Ber. Na 6,90. Gef. Na 6,84.

Versuch 11: 15,5 g (III) und 6 g Diäthanolamin wurden zusammen in 20 ccm warmem Wasser gelöst und die wäßr. Lösung mit 100 ccm Alkohol und 20 ccm Äther versetzt. Nach längerem Stehen bei 0° erhält man 15 g Diäthanolaminsalz von (III), Schmp. 160 bis 162°. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.

$C_{15}H_{24}N_6O_6S$ (416,45). Ber. N 20,19. Gef. N 20,18.

Die 10%ige wäßr. Lösung des Salzes weist ein pH von 7,07 auf.

Versuch 12 (VIII): 2,0 g Sulfanilamidnatrium, 2,2 g Trithio-cyanursäuretrimethylester[15] und 4 g Acetamid wurden vermischt und im Ölbad auf 160°

[15] *A. W. Hofmann*, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 2196 (1885).

Badtemp. (Innentemp. zirka 140°) erhitzt. Das entweichende Mercaptan wurde durch einen Rückflußkühler in eine alkalische Permanganatlösung eingeleitet. Die Reaktionsdauer beträgt 3 Stdn.

Nach dieser Zeit wurde die abgekühlte Schmelze in 40 ccm Wasser gelöst und mit Essigsäure bis zur beginnenden starken Fällung angesäuert. Dann wurde mit Natriumbicarbonatlösung der entstandene Niederschlag wieder in Lösung gebracht und der Ansatz für 2 Stdn. auf 0° abgekühlt. Bei der nachfolgenden Filtration erhielt man 0,3 g Trithio-cyanursäure-trimethylester als festen Rückstand. Die Mutterlauge wurde sodann mit verd. HCl bis zur fast kongosauren Reaktion angesäuert, wobei eine dichte, amorphe Fällung entstand (2,8 g nach Trocknen im Exsikkator).

Das rohe 2-Sulfanilamido-4,6-thiomethyl-s-triazin (VIII) wurde in möglichst wenig Isopropanol in der Hitze gelöst, filtriert und kaltgestellt. Nach mehreren Stdn. setzt Kristallisation ein. Schmp. 170 bis 173°. 1,7 g.

$C_{11}H_{13}O_2N_5S_3$ (343,43). Ber. C 38,46, H 3,81, N 20,41, S 28,0.
Gef. C 38,34, H 3,62, N 20,40, S 27,81.

Die amorphe Rohsubstanz kann auch in etwas mehr als der berechneten Menge Bicarbonatlösung in der Wärme gelöst werden. Beim nachfolgenden Versetzen der filtrierten Lösung mit konz. Sodalösung erhält man das schön kristallisierte Na-Salz der Verbindung (VIII). Zur Befreiung von anhaftender Soda wurde das Na-Salz gut getrocknet in wenig absol. Alkohol gelöst, filtriert und mit Äther gefällt. Es ist in Wasser gut löslich.

Versuch 13 (IX): 2,0 g Sulfanilamidnatrium, 2,6 g Trithiocyanursäure-triäthylester[16] und 4 g Acetamid wurden auf dem Ölbad auf 160° Badtemp. erhitzt (Dauer $4^1/_2$ Stdn. Entwicklung von Äthylmercaptan). Nach dieser Zeit wurde die abgekühlte Schmelze in möglichst wenig Wasser gelöst (zirka 25 ccm) und mit Äther von der milchigen Trübung befreit. (Die Ätherlösung hinterließ 0,4 g eines Öles, vermutlich Trithio-cyanursäure-äthylester.)

Die mit etwas Tierkohle versetzte, wäßr. Schicht wurde filtriert und dann mit konz. Sodalösung versetzt. Bei 0° kristallisierte das Natriumsalz des gewünschten 2-(Sulfanilamido)-4,6-thioäthyl-s-triazin (IX) (1,5 g). Nach der Filtration kann das Natriumsalz von (IX) auf dieselbe Art, wie bei der Methylverbindung (VIII) angegeben, gereinigt werden.

Durch Lösen des Salzes in Wasser und Versetzen mit verd. Salzsäure bis zur fast kongosauren Reaktion erhält man die freie Verbindung (IX), die, aus verd. Alkohol (50%ig) umkristallisiert, den Schmp. 155 bis 156° zeigt (Umwandlungspunkt bei 130°).

$C_{13}H_{17}O_2N_5S_3$ (371,48). Ber. C 42,03, H 4,61, N 18,85, S 25,89.
Gef. C 41,82, H 4,66, N 18,93, S 25,71.

Versuch 14 (X): 6,24 g (0,03 Mol) 4-Aminomethyl-benzol-sulfonamid-natrium und 5,16 g (0,03 Mol) Trimethoxytriazin wurden in 30 ccm absol. Methanol, enthaltend 0,07 g Natrium, eingetragen und unter Feuchtigkeitsausschluß 7 Stdn. rückflußgekocht, wobei sich eine homogene Lösung bildete. Der nach dieser Zeit hergestellte Trockenrückstand wurde in Wasser gelöst, filtriert und mit verd. Salzsäure neutralisiert. Dabei scheidet sich, anfangs schmierig, bald aber, besonders bei leichtem Erwärmen kristallin werdend, das Reaktionsprodukt (X), Schmp. zirka 175°, ab. Durch Umkristallisieren aus Wasser steigt der Schmp. auf 186° bis 188°.

---

[16] *P. Klason*, J. prakt. Chem. **33**, 119 (1886).

$C_{12}H_{15}O_4N_5S$ (325,34).

Ber. C 44,30, H 4,64, N 21,53, OCH_3 19,08, N *(van Slyke)* 4,31.
Gef. C 44,42, H 4,72, N 21,65, OCH_3 19,24, N *(van Slyke)* 0,0.

Die Verbindung ist löslich in verd. Natronlauge und starker Salzsäure (1 : 2). Die Löslichkeit in Wasser konnte weder durch Zugabe von Soda noch von Essigsäure erhöht werden. Diese beiden, gegen das Vorliegen einer N_1 substituierten und eine aliphatische Aminogruppe aufweisende Sulfonamidoverbindung sprechenden Tatsachen, sowie das Fehlen des nach *van Slyke* nachweisbaren Stickstoffes, deuten auf die Substitution des aliphatischen Aminomethyl-Stickstoffes hin. Einen weiteren Beweis für das Vorliegen der Struktur (X) lieferte die Acetylierung mit Essiganhydrid. In üblicher Weise umgesetzt, ergab (X) ein (bei gleichbleibender Löslichkeit in Salzsäure) jetzt aber *bicarbonat*lösliches, bei 195° schmelzendes Acetylderivat (N_1-Acylderivat).

Versuche zur Herstellung neuer, durch eine quartäre Ammoniumgruppe substituierter Heterocyclen[1]

Von
W. Klötzer

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

(Eingelangt am 16. November 1955)

Durch Umsatz von chlorsubstituierten Pyrimidinen mit Trimethylamin in Benzol bei 20° werden entsprechende neue, durch Trimethylammoniumgruppen substituierte Pyrimidinderivate erhalten. Quarternärisierungsversuche mit verschiedenen Alkylierungsmitteln an einem Dimethylaminopyrimidin führten hingegen zu Quartärsalzen anderer Konstitution.

Für das Problem der einstufigen, partiellen Substitution des 4-Aminobenzolsulfonamids durch Heteroarylreste, z. B. Pyrimidyl (vgl. die folgende Mitteilung[1a]), wurden durch eine quartäre Ammoniumgruppe substituierte Heterocyclen benötigt.

Derartige Verbindungen der Pyrimidinreihe wurden durch Umsatz der leicht zugänglichen Chlorderivate 2-Chlor-4,6-dimethyl-pyrimidin[2] (Vers. 1), 4-Chlor-2,6-dimethyl-pyrimidin[3] (Vers. 2) und 4-Chlor-2,6-dimethoxy-pyrimidin[4] (Vers. 3) mit überschüssigem Trimethylamin in Benzol bei 20° erhalten. Die neuen Pyrimidinderivate (I, II, III) stellen farblose, gut kristallisierende, in Wasser und Alkohol leicht lösliche und in apolaren Lösungsmitteln unlösliche Verbindungen vor.

[1] Diese Arbeit wurde durch die Österr. Stickstoffwerke, Linz, in verschiedener Hinsicht gefördert, wofür an dieser Stelle bestens gedankt sei. Teilstücke der Arbeit sind Gegenstand von Patentanmeldungen. Ein auszugsweises Referat wurde auf dem 14. Internat. Kongreß für reine und angewandte Chemie in Zürich, Juli 1955, gegeben.

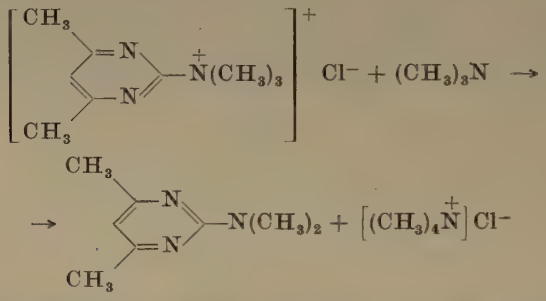
[1a] III. Mitteilung. N_1-Heteroarylierungen mit quartärsubstituierten Pyrimidinen. Mh. Chem. **87**, 136 (1956).

[2] *St. Angerstein*, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 3956 (1901).

[3] *J. Schmidt*, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 1576 (1902).

[4] *H. J. Fisher* und *T. B. Johnson*, J. Amer. Chem. Soc. **54**, 727 (1932).

Der Versuch, das Trimethylamin in dieser Reaktion durch Pyridin zu ersetzen, ergab keine salzartigen Produkte. Ein Versuch, die relativ lange Reaktionszeit durch Erhitzen herabzusetzen, ergab als Reaktionsprodukt im Falle des 2-Chlor-4,6-dimethyl-pyrimidins neben Tetramethylammoniumchlorid das neue 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin (V) (Vers. 4). Es wird also bei erhöhter Temperatur das im Überschuß vorhandene Trimethylamin durch das wohl zuerst entstandene heterocyclische Quartärsalz methyliert.



Diese Verbindung (V) wurde außerdem noch auf zwei voneinander unabhängigen Wegen synthetisiert, und zwar durch Umsatz von Acetylaceton mit α,α-Dimethylguanidin bzw. durch Umsatz von 2-Chlor-4,6-dimethyl-pyrimidin mit Dimethylamin (Vers. 5).

Versuche, die quartär substituierten Pyrimidine auf einem anderen Weg herzustellen, schlugen fehl. So zeigte sich, daß das neue 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin (V) beim Umsatz mit verschiedenen Methylierungsmitteln (Vers. 6) wohl als quartäre Salze aufzufassende Verbindungen ergab, welche aber nicht zur in der folgenden Mitteilung[1a] beschriebenen Heteroarylierungsreaktion geeignet waren. Vermutlich wurde ein kerngebundenes Stickstoffatom von der Alkylierung erfaßt.

In gleicher Weise führte die Methylierung des neu dargestellten 2-Dimethylamino-5-äthyl-thiodiazols (VI) (Vers. 7) zu nicht zur Heteroarylierung befähigten Quartärsalzen (Vers. 7).

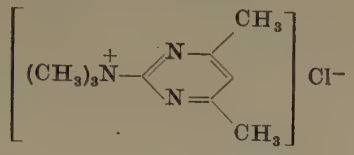
Abschließend sei noch erwähnt, daß zwei andere heterocyclische Chlorverbindungen, das 2-Chlorthiazol[5] und das 3-Chlor-6-methyl-pyridazin[6], beim Umsatz mit Trimethylamin in Benzol auch bei erhöhter Temperatur nicht die gewünschten, quartär substituierten Heterocyclen ergaben.

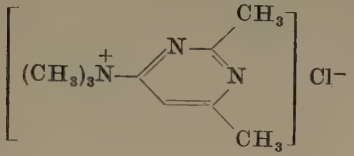
Experimenteller Teil

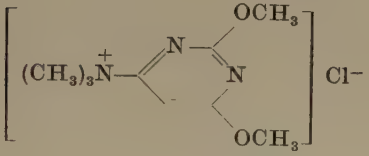
Versuch 1 (I): 5,5 g 2-Chlor-4,6-dimethyl-pyrimidin[2] wurden in 30 ccm Benzol, welches zirka 5 g Trimethylamin enthält, gelöst und bei Zimmer-

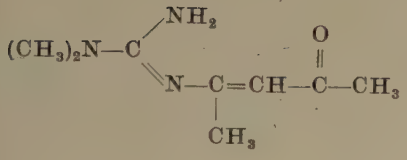
[5] *P. Schatzmann*, Ann. Chem. **261**, 10 (1891).
[6] *O. Poppenberg*, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 3265 (1901).

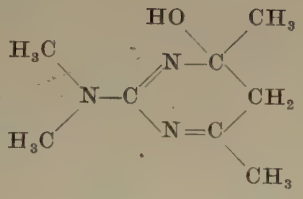
Formelübersicht

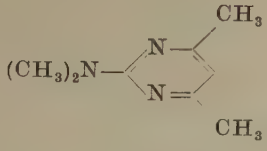
(I) 

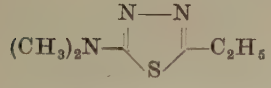
(II) 

(III) 

(IV) 

(IVa) 

(V) 

(VI) 

temp. im verschlossenen Kolben aufbewahrt. Nach 7 Tagen hatten sich 6,3 g farbloses Salz (80% d. Th.) abgeschieden. Das 2-Trimethyl-ammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid (I) schmolz unter Zers. bei zirka 180°[7]. Die Ausbeute wurde nach zirka 14tägigem Aufbewahren der benzolischen Mutterlaugen nahezu quantitativ. Zur Analyse wurde das Salz aus Alkohol/Äther umgefällt.

$C_9H_{16}N_3Cl$ (201,7). Ber. Cl 17,58. Gef. Cl 17,71.

Versuch 2 (II): In gleicher Weise erhielt man aus 2,84 g 4-Chlor-2,6-dimethyl-pyrimidin[3] nach 10 Tagen in 80%iger Ausbeute (3,2 g) das bei

[7] Alle Schmelzpunkte wurden am Mikroschmelzpunktsapparat nach *Kofler* bestimmt und sind korrigiert.

zirka 180° unter Zers. schmelzende 4-Trimethylammonium-2,6-dimethyl-pyrimidinchlorid (II). Das Salz zeigte nach Umfällen aus Alkohol/Äther richtige Analysenwerte.

$C_9H_{16}N_3Cl$ (201,7). Ber. Cl 17,58. Gef. Cl 17,52.

Versuch 3 (III): 5,2 g 4-Chlor-2,6-dimethoxy-pyrimidin[4] ergaben bei derselben Behandlung nach 10 Tagen 5,2 g (75% d. Th.) 4-Trimethylammonium-2,6-dimethoxy-pyrimidinchlorid (III). Zur Analyse wurde aus Alkohol/Äther umgefällt. Zersp. zirka 200°.

$C_9H_{16}O_2N_3Cl$ (233,7). Ber. Cl 15,18. Gef. Cl 15,38.

Versuch 4 (IV): 1 g 2-Chlor-4,6-dimethyl-pyrimidin wurde mit 15 ccm Benzol, welches 1,5 g Trimethylamin gelöst enthielt, 2 Stdn. in einer Druckflasche auf 100° erhitzt. Dabei trat Kristallisation ein. Das nach der angegebenen Reaktionszeit isolierte Produkt (0,75 g) wurde in wäßr. Lösung mit Silberoxyd geschüttelt. Das entstandene Silberchlorid wurde abfiltriert, die halogenfreie Mutterlauge im Vak. zur Sirupkonsistenz eingeengt und mit einer alkohol. Lösung von Pikrinsäure versetzt. Dabei kristallisierte das Tetramethylammoniumpikrat, Schmp. 320° (identifiziert mit einem Produkt anderer Herkunft).

Die benzolische Mutterlauge hinterließ beim Abdampfen das in Vers. 5 beschriebene ölige 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin (V) (0,65 g, 62% d. Th.), welches ebenfalls in Form seines Pikrats (Zersp. 160 bis 163°) identifiziert wurde.

Versuch 5 (IV und V): 10,5 g α,α-Dimethylguanidinbase[8] (Schmp. 144° aus dem Sulfat mit der berechneten Menge Natriummethylat in absol. Methanol hergestellt), wurden in 20 ccm Methanol gelöst und unter Kühlung mit 13 g Acetylaceton versetzt. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion wurde mit 100 ccm Äther versetzt und längere Zeit gekühlt. Man erhielt so 18 g (90% d. Th.) einer bei 143° schmelzenden Verbindung.

$C_8H_{15}ON_3$ (169,22). Ber. C 51,31, H 9,15, N 22,44.
Gef. C 51,20, H 9,13, N 22,11.

Nach der Analyse handelt es sich bei dem Produkt entweder um das noch nicht ringgeschlossene α,α-Dimethyl-guanidyl-penten-2-on-4 (IV) oder um das bereits cyclisierte Isomere (IVa).

14,5 g dieser Verbindung wurden mit 1 g wasserfreiem Natriumacetat vermischt und 1 Std. auf 160° (Badtemp.) unter Rückfluß erhitzt. Der ölige Rückstand wird mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers erhält man durch Fraktionieren bei Normaldruck 8 g eines farblosen Öles vom Sdp. 199 bis 200°.

$C_8H_{13}N_3$ (151,2). Ber. C 63,54, H 8,66, N 27,86.
Gef. C 63,41, H 8,71, N 28,08.

Das 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin (V) gibt in alkohol. Lösung ein bei 160 bis 163° schmelzendes Pikrat.

0,5 g 2-Chlor-4,6-dimethyl-pyrimidin wurden mit überschüssigem Dimethylamin in Alkohol (15%ige Lösung) 30 Min. rückflußerhitzt. Nach dieser Zeit wurde das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand mit 5 ccm 2 n NaOH versetzt. Dann wurde 2mal mit Äther aus-

[8] *E. A. Werner* und *J. Bell*, J. Chem. Soc. London **121**, 1790 (1922). — *R. Phillips* und *H. T. Clarke*, J. Amer. Chem. Soc. **45**, 1755 (1923).

geschüttelt. Die getrocknete Ätherlösung hinterließ 0,48 g der obengenannten Base (V) (identifiziert als Pikrat).

Versuch 6: a) 1,5 g 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin in 5 ccm Benzol gelöst, mit 1,4 g Methyljodid versetzt, wurden 10 Tage bei 20° aufbewahrt. Nach dieser Zeit konnten noch keine salzartigen Reaktionsprodukte nachgewiesen werden.

b) 3 g derselben Base wurden mit überschüssigem Methylbromid, gelöst in 20 ccm Methanol, versetzt und in einer Druckflasche 4 Stdn. auf 60° erwärmt. Durch Fällung der eingeengten Lösung mit Äther erhielt man 2 g einer nach ihren Löslichkeitseigenschaften salzartigen Verbindung von uncharakteristischem Zersetzungspunkt. In ähnlicher Weise wurde das 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin auch mit Dimethylsulfat und Toluolsulfosäuremethylester in Methanol umgesetzt. Alle diese Methylierungsversuche ergaben vermutlich wohl Quartärsalze, aber ihr Umsatz mit Sulfanilamidnatrium, in der in der folgenden Mitteilung[1a] angegebenen Weise, ergab nur sehr schlechte oder keine Ausbeuten am gewünschten 2-Sulfanilamido-4,6-dimethyl-pyrimidin. Es kann daraus auf die Nichtidentität bzw. strukturelle Verschiedenheit mit der im Vers. 1 erhaltenen Verbindung geschlossen werden.

Versuch 7 (VI): 11,9 g (0,1 Mol) α,α-Dimethylthiosemicarbazid[9] wurden in 30 ccm Chloroform suspendiert und mit 20 g (0,22 Mol) Propionylchlorid in 20 ccm Chloroform tropfenweise unter Kühlung versetzt. Dabei entstand unter exothermer Reaktion eine dichte Kristallisation. Der Ansatz wurde 2 Stdn. rückflußerhitzt, wobei alles in Lösung ging. Das Chloroform wurde abdestilliert, der Rückstand 2mal mit wenig Äther dekantiert und in Eiswasser gelöst. Sodann wurde mit eiskalter konz. Natronlauge alkalisiert und mehrmals ausgeäthert. Die getrocknete Ätherlösung hinterläßt 11,5 g eines gelben Öles, welches im Vak. destilliert wurde. Man erhält so 11 g farbloses, 2-Dimethylamino-5-äthyl-thiodiazol (VI) (70% d. Th.) vom $Sdp._{12}$ 143°.

$C_6H_{11}N_3S$ (157,23). Ber. C 45,83, H 7,05, N 26,94.
Gef. C 45,71, H 7,35, N 27,19.

Quarternärisierungsversuche mit dieser Base in der in Vers. 6 b angegebenen Weise führten wohl zu Quartärsalzen, aber diese nicht näher charakterisierten Verbindungen dürften ihrem reaktiven Verhalten nach ebenfalls nicht an der exoständigen Dimethylaminogruppe, sondern an einem Kernstickstoffatom quarternärisiert sein.

[9] *K. H. Jensen*, J. prakt. Chem. **159**, 191 (1941).

Neue Reaktionen am Sulfanilamid und neue N_1-substituierte Sulfanilamide

III. Mitteilung: N_1-Heteroarylierungen mit quartärsubstituierten Pyrimidinen[1]

Von

W. Klötzer und H. Bretschneider

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

(Eingelangt am 16. November 1955)

Es wird die selektive Einführung von Pyrimidylresten in die N_1-Aminogruppe des 4-Aminobenzolsulfonamids durch Umsatz von dessen Natriumsalz in Acetamidschmelze mit entsprechenden, durch Trimethylammoniumsalzgruppen substituierten Pyrimidinen beschrieben.

Die als Chemotherapeutica verwendbaren Sulfonamidderivate sind mit wenigen Ausnahmen N_1-substituierte Sulfanilamide. Unter diesen bilden die N_1-heterocyclisch substituierten und unter diesen wiederum besonders die Pyrimidin-substituierten Verbindungen eine wertvolle und viel verwendete Klasse.

Die Zielsetzung dieser Arbeit war es, in die Reihe dieser Verbindungen mit einem von der üblichen mehrstufigen Darstellungsweise[2] abweichenden, einstufigen Verfahren vom Sulfanilamid ausgehend vorzustoßen.

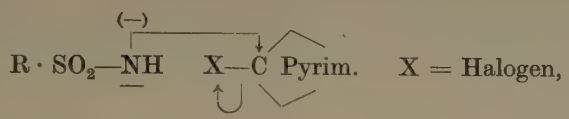
Ein in der vorstehenden Mitteilung[3] beschriebenes, einstufiges Verfahren der Herstellung des Sulfanilamido-dimethoxy-triazins mit Hilfe des s-Trimethoxytriazins ließ sich nicht auf das Trimethoxypyrimidin übertragen[3].

[1] Diese Arbeit wurde durch die Österr. Stickstoffwerke, Linz, in verschiedener Hinsicht gefördert, wofür an dieser Stelle bestens gedankt sei. Teilstücke der Arbeit sind Gegenstand von Patentanmeldungen. Ein auszugsweises Referat wurde auf dem 14. Internat. Kongreß für reine und angewandte Chemie in Zürich, Juli 1955, gegeben.

[2] *R. O. Roblin* und Mitarbeiter, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 2002 (1940).

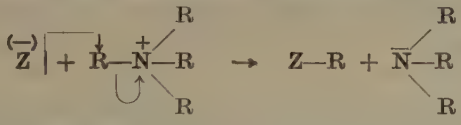
[3] Mh. Chem. **87**, 120 (1956).

Versuche, Sulfanilamid als Natriumsalz mit halogensubstituierten Pyrimidinen umzusetzen, im Sinne einer nukleophilen Verdrängungsreaktion:



ergaben keinen Umsatz (Vers. 1, 2). Der Umsatz von Sulfanilamid mit einem Chlorpyrimidin, dem 2-Chlor-4,6-dimethyl-pyrimidin, in Dimethylanilin hingegen ergab wohl ein Kondensationsprodukt, das aber, wie auf Grund der in der I. Mitteilung[4] gemachten Überlegungen bezüglich der relativen Donorqualitäten der N_1- und N_4-Aminogruppe zu erwarten war, sich als ein unerwünschtes N_4-heteroaryliertes Isomeres (I) erwies (Vers. 3).

Wir stellten uns nun die Frage, ob sich die in neuerer Zeit vielfach benützte Abart der nukleophilen Substitutionsreaktion, bei welcher an Stelle von Halogeniden durch quartäre Ammoniumgruppen substituierte Verbindungen treten, für unsere Ziele verwenden ließe:



Substitutionsreaktionen mit quartären Ammoniumsalzen wurden bereits am Sauerstoff, Kohlenstoff und Stickstoff ausgeführt[5], nicht jedoch an Sulfonamidgruppen.

Ein orientierender Versuch, der Umsatz von Toluolsulfonamidnatrium mit einem einfachen Quartärsalz, Benzyl-trimethyl-ammoniumchlorid, zeigte durch die Bildung von N_1-Benzyl-p-toluolsulfonamid (II), daß eine Substitution (Aralkylierung) auf diesem Wege durchführbar ist:

$$CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot SO_2\overset{(-)}{N}H + C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot \overset{+}{N}(CH_3)_3 \rightarrow$$
$$\rightarrow CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot SO_2NH \cdot CH_2 \cdot C_6H_5 + (CH_3)_3N.$$

Auf Grund unserer Vorarbeiten[3, 4] war zu vermuten, daß eine selektive Reaktion auch an der Sulfonamidgruppe (N_1) des *4-Aminobenzol-sulfonamid-anions* wegen ihrer relativ zu N_4 höheren Donorqualitäten möglich sein wird.

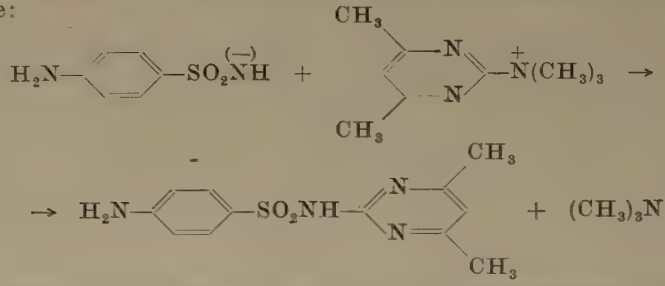
Für die Einführung des Pyrimidinrestes waren durch eine quartäre Ammoniumsalzgruppe substituierte Pyrimidinderivate nötig, deren Herstellung in einer vorangehenden Mitteilung[6] beschrieben ist.

[4] Mh. Chem. **87**, 47 (1956).

[5] Ausführliche Literaturzusammenstellung: *H. Hellmann*, Angew. Chem. **65**, 478 (1953).

[6] Mh. Chem. **87**, 131 (1956).

Als beste Ausführungsform zur Herstellung der gewünschten N_1-Pyrimidin-substituierten Sulfonamide erwies sich der Umsatz von 3 Mol Sulfanilamidnatrium mit 1 Mol heterocyclischem Quartärsalz in Acetamidschmelze bei zirka 80°, wobei eine flotte Trimethylaminentwicklung den Ablauf der Reaktion im Sinne der für (IV) formulierten Reaktion anzeigte:

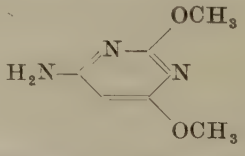


Die übliche Aufarbeitung ergab (neben dem regenerierten Sulfanilamid) in 60 bis 70%iger Ausbeute die gewünschten Sulfanilamidderivate. So ließ sich durch Einsatz von 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidin-chlorid[6] (III) das 2-Sulfanilamido-4,6-dimethyl-pyrimidin[7] (IV) (Vers. 5) und durch Verwendung des 4-Trimethylammonium-2,6-dimethyl-pyrimidin-chlorids[6] (V) das 4-Sulfanilamido-2,6-dimethyl-pyrimidin[8] (VI) (Vers. 6) gewinnen, während das 4-Trimethylammonium-2,6-dimethoxy-pyrimidinchlorid[6] (VII) das neue 4-Sulfanilamido-2,6-dimethoxy-pyrimidin (VIII) (Vers. 7) ergab.

4-Sulfanilamido-2,6-dimethoxy-pyrimidin

Dieses neue Sulfonamid (VIII) weist die charakteristischen Eigenschaften der N_1-Pyrimidin-substituierten Sulfanilamide hinsichtlich der Löslichkeit (löslich in verd. Salzsäure und Sodalösung) auf. Das Natriumsalz (Vers. 8) ist in Wasser sehr leicht mit schwach alkalischer Reaktion löslich. Das N_4-Acetylderivat (IX) ist durch alkalische Verseifung in (VIII) rücküberführbar (Vers. 7).

In der Folge wurden einige Möglichkeiten untersucht, die neue Verbindung (VIII) auf einem anderen als dem hier beschriebenen Weg herzustellen. Das dazu nötige, nicht literaturbeschriebene 4-Amino-2,6-dimethoxy-pyrimidin



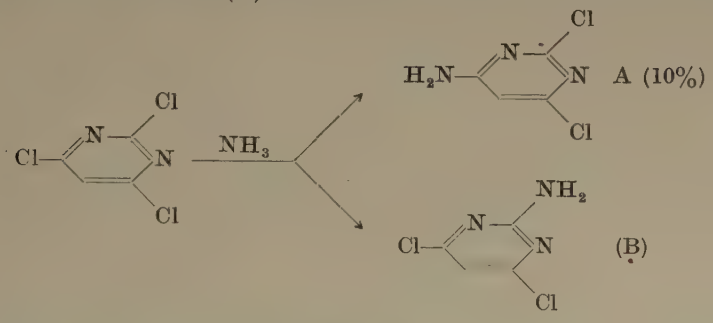
wurde auf verschiedenen Wegen zu erhalten versucht.

[7] *R. O. Roblin, P. S. Winnek* und *J. O. English*, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 567 (1942).

[8] Brit. Chem. Abstr. **1943**, B 3, 193 (U. S. P. 2351333, Juni 1944).

Die zuerst versuchte selektive Methylierung der Oxygruppen des 4-Amino-2,6-dihydroxy-pyrimidins[9] mit Phenyltrimethylammoniumsalz[10] ergab wohl Methylierungsprodukte, aber nicht die gewünschte, o-alkylierte Verbindung (keine Methoxygruppen nachweisbar). Die Ammonolyse des 4-Chlor-2,6-dimethoxy-pyrimidins[11] zum 4-Amino-2,6-dimethoxy-pyrimidin konnte trotz vielfältiger Variation der Bedingungen nicht erreicht werden.

Das durch Umsatz mit Ammoniak aus 2,4,6-Trichlorpyrimidin erhältliche 4-Amino-2,6-dichlor-pyrimidin[12] (A) fällt nur in 10% Ausbeute neben seinem Isomeren (B) an.

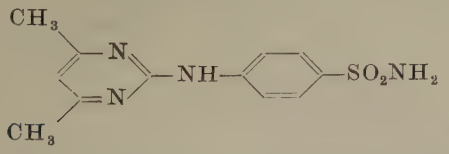


Der Ersatz der beiden Chloratome im Isomeren (A) durch Methoxylgruppen lieferte ein Produkt (nicht identifiziert), das beim Acylieren mit N_4-Acetylbenzolsulfochlorid das bereits erwähnte (IX) gibt (Vers. 9). Durch die in Vers. 7 angegebene Verseifung von (IX) ist ein zweiter Weg zur Herstellung von (VIII) zwar gegeben, aber die Ausbeuten des Verfahrens sind für einen praktischen Gebrauch zu gering.

Die Verbindung (VIII) erwies sich bei der in vitro- und in vivo-Testung[13] als hochwirksames Sulfonamid, dessen pharmakologische Qualitäten aber noch nicht abgeklärt wurden.

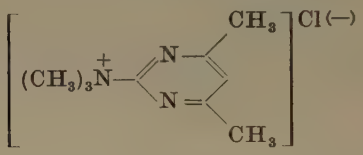
Formelübersicht

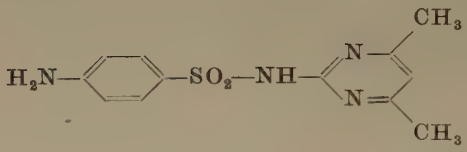
(I)

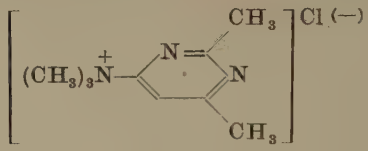


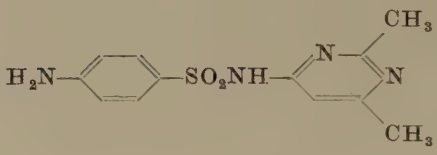
[9] *W. Traube*, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 1381 (1900).
[10] *W. Rodionow* und *A. Fedorowa*, Arch. Pharmaz. **266**, 118 (1928).
[11] *H. J. Fischer* und *T. B. Johnson*, J. Amer. Chem. Soc. **54**, 727 (1932).
[12] *E. Büttner*, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 2228 (1903).
[13] *E. Semenitz*, Z. Immunitätsforsch. **111**, 386 (1954). Die Testungen wurden von Herrn Dr. *E. Semenitz* (Bakt.-serolog. Untersuchungsanstalt Innsbruck) ausgeführt, wofür wir auch an dieser Stelle danken.

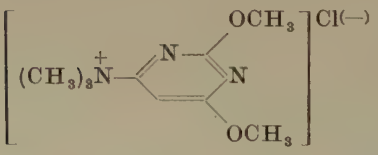
(II)

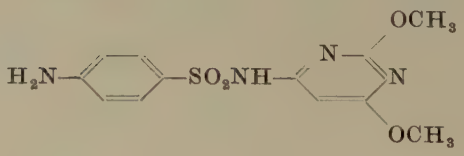
(III) 

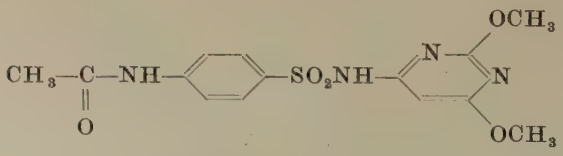
(IV) 

(V) 

(VI) 

(VII) 

(VIII) 

(IX) 

Experimenteller Teil

Versuch 1: 1,5 g 2-Chlor-4,6-dimethyl-pyrimidin[14], 2 g Acetamid und 1,94 g Sulfanilamidnatrium wurden am Dampfbad 3 Stdn. auf 100° erhitzt.

[14] *St. Angerstein*, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 3956 (1901).

Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser versetzt und sodaalkalische Reaktion eingestellt. Nach längerem Stehen bei 0° konnte 1 g unverändertes Sulfanilamid erhalten werden. Die sodaalkalische Mutterlauge schied beim Neutralisieren keine auf N_1-Substitution deutende Fällung ab.

Versuch 2: 1,62 g Sulfanilamid wurden mit 1,2 g frisch gefälltem, trockenem Calciumcarbonat, 1,75 g 4-Chlor-2,6-dimethoxy-pyrimidin[11] und etwas Kupferbronze 75 Min. auf 140° erhitzt. Die Aufarbeitung ergab fast quantitativ die Ausgangsmaterialien zurück (keine sodalöslichen, N_1-substituierten Produkte).

Versuch 3 (I): 1,72 g Sulfanilamid, 1,42 g 2-Chlor-4,6-dimethyl-pyrimidin[14] und 4 g Dimethylanilin wurden 3 Stdn. auf 140 bis 160° Badtemp. erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der kristallisierte, blaugefärbte Kolbeninhalt mit 10 ccm Benzol zur Entfernung des Dimethylanilins digeriert. Durch Filtrieren und Waschen mit wenig kaltem Benzol erhält man 2,2 g einer Substanz, die aus Alkohol umkristallisiert, bei 270 bis 271° schmilzt[15].

$C_{12}H_{14}N_4O_2S$ (278,26). Ber. C 51,79, H 5,07. Gef. C 51,89, H 5,24.

Die Verbindung war nicht löslich in Natriumcarbonatlösung (keine N_1-Substitution), aber löslich in verd. Natronlauge (freie $—SO_2NH_2$-Gruppe) und starker Salzsäure. Da sich die Substanz außerdem nicht diazotieren und mit β-Naphthol zu einem Farbstoff kuppeln ließ, wurde angenommen, daß durch Substitution durch den Pyrimidinrest am N_4-Stickstoff, das dem gewünschten 2-Sulfanilamido-4,6-dimethylpyrimidin[7] isomere 4-(4,6-Dimethyl-pyrimidino)-amino-benzol-sulfonamid (I) entstand.

Versuch 4 (II): 1,94 g p-Toluolsulfonamid-Natriumsalz wurden mit 2,3 g Benzyl-trimethyl-ammoniumchlorid auf 200 bis 220° erhitzt. Die erkaltete Schmelze wurde mit verd. Natronlauge digeriert und von einer unlöslichen Substanz, Schmp. zirka 80°, filtriert. Der in Lösung gehende Anteil wurde durch nachfolgendes Ansäuern mit verd. Salzsäure wieder ausgefällt. Die Fällung (0,5 g) erwies sich als uneinheitlich, und zwar war ein Teil in sehr verd. Natronlauge leicht löslich (identifiziert als p-Toluolsulfonamid), während der 2. Anteil schwer löslich war und einen Schmp. von 115° zeigte. Diese Substanz erwies sich als identisch mit dem aus 4-Toluolsulfochlorid und Benzylamin hergestellten N_1-Benzyl-p-toluolsulfonamid[16] (II).

Versuch 5 (IV): 9,7 g trockenes Sulfanilamidnatrium und 8 g reines Acetamid wurden zusammen bis gegen 160° erhitzt, wobei der größte Teil des Natriumsalzes in Lösung ging. Nach dem Abkühlen auf zirka 80 bis 90° (wobei teilweise Kristallisation eintritt), wurde unter gutem Rühren 3,7 g 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid[6] (III) zugegeben. Unter heftiger Trimethylaminentwicklung wurde der Kolbeninhalt dünnflüssig. Der zur Vervollständigung der Gasentwicklung noch kurze Zeit auf zirka 100° erhitzte Ansatz wird noch vor dem Abkühlen in 40 ccm Wasser, wenn nötig unter leichtem Erwärmen, gelöst. Durch Einstellen sodaalkalischer Reaktion (Ansäuern und Versetzen mit überschüssiger Soda) erhält man nach mehrstündigem Stehen auf Eis 4 g Sulfanilamidregenerat. Die auf pH 6 eingestellte Mutterlauge ergab nach längerem Kühlen 3,7 g (71% d. Th.) rohes 2-Sulfanilamido-4,6-dimethyl-pyrimidin (IV)[7],

---

[15] Alle Schmelzpunkte wurden am Mikroschmelzpunktsapparat nach *Kofler* bestimmt und sind korrigiert.

[16] *F. D. Chattaway*, J. Chem. Soc. London 87, 159 (1905).

Schmp. 190°, welches durch Umkristallisieren aus verd. Alkohol gereinigt wurde (Schmp. 197°, identifiziert mit Substanzprobe anderer Herkunft).

Versuch 6 (VI): 12 g Acetamid wurden geschmolzen und 14,5 g trockenes Sulfanilamidnatrium (0,075 Mol) eingetragen. Die Mischung wurde kurz bis auf 160° erhitzt. In die auf 90 bis 100° abgekühlte Lösung wurden 5,5 g (0,025 Mol) 2,6-Dimethyl-4-trimethylammonium-pyrimidinchlorid[6] (V) unter Rühren eingetragen (Trimethylaminentwicklung). Dann wurde der Kolben mit Absaugbügel und Kapillare versehen, an der Wasserstrahlpumpe evakuiert und in ein 180° heißes Ölbad eingebracht. Dabei destillierten sehr schnell 11 g Acetamid ab (92% Regeneration). Der Rückstand wird in 50 ccm warmem Wasser gelöst. Nach Einstellen sodaalkalischer Reaktion und längerem Stehen in Eis erhält man 7,8 g Sulfanilamid zurück. Die gelbe Mutterlauge wird mit konz. Salzsäure auf pH 5 eingestellt und der etwas schmierig ausfallende Niederschlag durch leichtes Erwärmen und Reiben mit dem Glasstab zur Kristallisation gebracht. Man erhält so 5,3 g Rohprodukt (76% d. Th.), welches nach einmaligem Umkristallisieren aus verd. Alkohol rein ist. Das bei 245° schmelzende Produkt wurde durch Mischprobe mit 4-Sulfanilamido-2,6-dimethyl-pyrimidin[8] (VI) anderer Herkunft identifiziert.

Bei Weglassung der Acetamid-Rückgewinnung kann, wie im Vers. 5 angegeben, aufgearbeitet werden.

Versuch 7 (VIII, IX): 145 g (0,75 Mol) Sulfanilamidnatrium, 145 g Acetamid und 85,5 g (0,25 Mol) 4-Trimethylammonium-2,6-dimethoxy-pyrimidinchlorid[6] (VII) wurden, wie in Vers. 5 und 6 beschrieben, bei 80 bis 90° zur Reaktion gebracht. Das Eintragen des Quartärsalzes erfolgt bei größeren Ansätzen in mehreren Anteilen zu zirka 10 g. Nach Abtrennung des Sulfanilamids (70 g) in der beschriebenen Weise wird mit Salzsäure auf pH 5 bis 6 angesäuert, auf 70° erhitzt (Kristallisation der amorphen Fällung), bis gegen 40° abkühlen gelassen und filtriert. Man erhält so 48 g (62% d. Th.) 4-Sulfanilamido-2,6-dimethoxy-pyrimidin (VIII) vom Schmp. 195°. Durch Umkristallisieren aus verd. Alkohol steigt der Schmp. auf 201 bis 203°.

$C_{12}H_{14}O_4N_4S$ (310,25). Ber. C 46,45, H 4,55, N 18,01.
Gef. C 46,18, H 4,58, N 18,04.

Die mit Natriumnitrit in salzsaurer Lösung diazotierte Verbindung (VIII) gibt mit β-Naphthol einen roten Farbstoff.

Das Acetylderivat (IX) der Verbindung (VIII) ist in üblicher Weise erhältlich und schmilzt bei 220 bis 223°.

$C_{14}H_{16}O_5N_4S$ (352,36). Ber. N 15,96, OCH_3 17,62. Gef. N 16,12, OCH_3 17,83.

Zur Verseifung von (IX) zu (VIII) wurden 0,6 g 4-(p-Acetylamino-benzolsulfonamido)-2,6-dimethoxy-pyrimidin (IX) mit 10 ccm 2 n NaOH 1 Std. rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit konz. Salzsäure kongosaure Reaktion eingestellt und eine kleine Menge unverseiftes (IX) abfiltriert. Die Mutterlauge wurde mit Natriumacetat auf essigsaure Reaktion abgepuffert. Nach längerem Stehen auf Eis kristallisierten 0,3 g (VIII).

Versuch 8: 3,1 g 4-Sulfanilamido-2,6-dimethoxy-pyrimidin (VIII) wurden in 10 ccm absol. Methanol, enthaltend 0,23 g Natrium als Methylat, gelöst, filtriert und mit Äther versetzt. Dabei fällt das Natriumsalz in amorpher, in der Kälte aber bald kristallisierender Form aus. Die Reinigung erfolgt

durch Umfällen aus Methanol/Äther. Die 5%ige wäßr. Lösung zeigt pH 8,1, die 10%ige pH 8,6. Aber auch konzentriertere Lösungen sind herstellbar. So lösen sich bei 20° 0,5 g noch gut in 1 ccm Wasser bei einem pH von 9,3.

Versuch 9 (IX): 1,64 g (0,01 Mol) 4-Amino-2,6-dichlor-pyrimidin[12] (Schmp. 270°) wurden mit 10 ccm absol. Methanol, enthaltend 0,46 g Na, 20 Stdn. rückflußerhitzt (Abscheidung von Kochsalz). Nach der angegebenen Zeit wird der Trockenrückstand hergestellt und mit Wasser digeriert. Es hinterbleiben dabei 1,4 g eines alkaliunlöslichen, säurelöslichen Reaktionsproduktes vom unscharfen Schmp. (aus Wasser 110 bis 140°).

0,3 g dieses Produktes (vermutlich 4-Amino-2,6-dimethoxy-pyrimidin enthaltend) wurden in 1 ccm Pyridin gelöst, mit 0,5 g N_4-Acetylsulfanilsäurechlorid versetzt und 12 Stdn. bei 20° belassen. Nach dieser Zeit wurde das Pyridin im Vak. am Wasserbad abdestilliert und der Rückstand mit Wasser digeriert. Man erhält so 0,2 g Kristalle, die nach dem Umlösen aus 40%igem Alkohol bei 220° schmelzen. Die Substanz erwies sich als identisch mit dem im Vers. 7 erhaltenen Produkt (IX).

Über die Reaktion ungesättigter Verbindungen mit dem Wasser

1. Mitteilung: Orientierende Vorversuche mit Leinölfettsäuren und Oleum Citri*

Von

E. Schauenstein, O. Gold und **B. Pibus**

Aus dem Institut für theoretische und physikalische Chemie der Universität Graz

Mit 8 Abbildungen

(Eingelangt am 7. November 1955)

Die hier mitgeteilten ersten Versuche der oben genannten Untersuchungsreihe befassen sich mit der schon früher von anderen Autoren beobachteten Wasserlöslichkeit der höherungesättigten Fettsäuren. Es ergab sich, daß dieser Wasserlöslichkeit eine unmittelbare chemische Reaktion zwischen Wasser und den Fettsäuremolekeln zugrunde liegt, nämlich eine Addition von HOH an die Doppelbindungen der olefinischen Kohlenstoffkette, wobei die konjugiert-ungesättigten Fettsäuren offenbar eine besondere Reaktionsfähigkeit zeigen. In den wäßrigen Lösungen, deren pH zwischen 3,5 und 4,5 liegt, konnten außer den bei der genannten Reaktion gebildeten Oxyfettsäuren noch konjugiert-ungesättigte Fettsäuren nachgewiesen werden, die an die Hydroxyfettsäuren entweder über Nebenvalenzen gebunden vorliegen und dadurch wasserlöslich werden, doch wäre auch die Bildung konjugiert-ungesättigter Hydroxysäuren denkbar.

Die gefundene Reaktion beschränkt sich nicht nur auf die Fettsäuren, sondern wurde auch bei ungesättigten Oxoverbindungen, wie etwa Citral und Carvon, beobachtet.

Auch die menschlichen Serumlipoide zeigen den gleichen Effekt, so daß die Annahme naheliegt, daß die beobachtete Reaktion auch im biologischen Geschehen eine Rolle spielen dürfte.

---

* Siehe versiegelte Schreiben „Konjuene I und II", hinterlegt bei der Österr. Akad. d. Wiss. in Wien am 16. IV. und 1. VIII. 1953.

Problemstellung

Daß sich die biologischen Vorgänge bevorzugt in der wäßrigen Phase abspielen, bedarf heute wohl keiner ausführlicheren Begründung. Anderseits aber finden sich unter den biologisch wichtigen Verbindungen sehr viele, die in der Literatur allgemein als wasserunlöslich beschrieben werden. Hierzu gehören etwa die fettlöslichen Vitamine, die Sexualhormone oder auch — wenn man von einigen in den Lehr- und Handbüchern nicht berücksichtigten Spezialarbeiten absieht — die sogenannten F-aktiven Fettsäuren.

Es scheint hier also ein gewisser Widerspruch zu bestehen, der sich beispielsweise in der auch heute noch zur Diskussion stehenden Vielzahl von Anschauungen über den Mechanismus der Fettresorption oder der noch nicht bis ins einzelne erkannten Lösungsstabilität der Fette im Serum widerspiegelt.

Die im Rahmen dieser Untersuchungsreihe erscheinenden Arbeiten werden sich mit der Frage beschäftigen, ob der vorhin angedeutete Widerspruch nicht nur ein scheinbarer ist und sich durch den Nachweis einer unmittelbaren Reaktion zwischen dem Wasser und den an sich wasserunlöslichen Stoffen beseitigen läßt. Hierbei wollen wir uns auf ungesättigte, mehrfach und insbesondere konjugiert-ungesättigte Verbindungen beschränken. Die Gründe hierfür lagen einerseits in dem Bestreben einer schärferen Begrenzung des Stoffgebietes, anderseits in der besonderen biologischen Bedeutung gerade der höher-ungesättigten Systeme und schließlich auch in der Anwendbarkeit der hier besonders aufschlußreichen Absorptionsspektralanalyse im Ultraviolett.

Unsere Versuche begannen mit orientierenden Vorversuchen an einem Gemisch der freien Fettsäuren des Leinöls sowie an Oleum Citri und erstreckten sich sodann auf die menschlichen Serumfette bzw. auf reinste Modellverbindungen verschiedenster Art.

I. Versuche mit Leinölfettsäuren

Das Fettsäuregemisch, das bekanntlich durchschnittlich die in Tabelle 1 angegebene Zusammensetzung besitzt[1], wurde in der üblichen Weise über die Natriumseifen aus reinstem Leinöl hergestellt und in einem Mengenverhältnis von zirka 1 : 100 mit reinstem bidestilliertem Wasser, ohne Zusatz irgendwelcher anderen chemischen Stoffe in geeigneter Weise zur Reaktion gebracht[2].

[1] *Holde*, Kohlenwasserstofföle und Fette, S. 801. 1933.

[2] Über die näheren Einzelheiten der Versuchstechnik, die derzeit Gegenstand mehrerer Patentanmeldungen bildet, wird zu gegebener Zeit noch ausführlich berichtet werden.

Nach dem Abtrennen der Fettsäureschicht wurde durch Spezialfilter filtriert, gegebenenfalls auch zentrifugiert, wobei sich schließlich vollkommen durchsichtige, im seitlichen Licht meist leicht opaleszierende Lösungen ergaben, in denen sich auch mikroskopisch keine oder nur ganz vereinzelte Öltröpfchen mehr nachweisen ließen.

Überraschenderweise aber lassen diese wäßrigen Reaktionsphasen im UV-Spektrum die Anwesenheit konjugiert-ungesättigter Systeme völlig eindeutig erkennen (Abb. 1, Kurve *1*).

Tabelle 1. Zusammensetzung der Leinölfettsäuren

Gesättigte Fettsäuren	8—10%
Ölsäure	5—20%
Linolsäure	22—59%
Linolensäure	21—45%
Unverseifbares	zirka 1%

Die genauere Vermessung dieser Absorption bis ins Sichtbare ergab, daß keine nachweisbare Beeinflussung durch die *Tyndall*-Absorption gegeben ist.

Die Lösungen lassen sich ohne weiteres im Vakuum, am besten bei etwa 40 bis 50° eindampfen, wobei zunächst nur der *Tyndall*-Effekt zunimmt und Fetttröpfchen erst gegen Ende der Operation auftreten. Die Sättigungskonzentration liegt bei 4%.

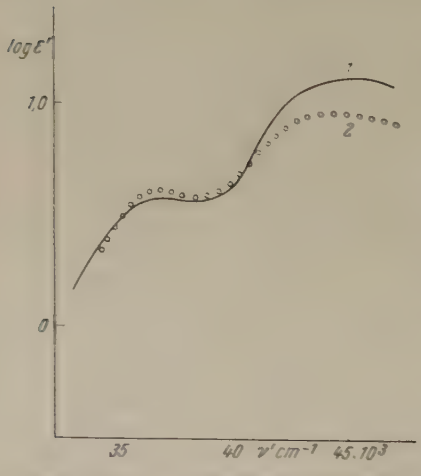


Abb. 1. —·—·— „W-Fettsäuren" in Wasser. Konjugierte Triene: 2,00%, Diene: 7,4%. o o o o o = „A-Fettsäuren" in Äthanol. Konjugierte Triene: 2,15%, Diene: 6,0%.

Der Eindunstrückstand ist eine klare, goldgelbe, sirupöse bis glasige Masse, die unter dem Polarisationsmikroskop reichlich kristalline Einlagerungen erkennen läßt. Die Substanz löst sich in Wasser nur schlecht und unvollständig, nach Zusatz von wenig Alkaliphosphat jedoch glatt.

Die ursprüngliche wäßrige Reaktionsphase reagiert schwach sauer (pH zwischen 3,5 und 4,5) und liefert bei der Elektrotitration mit NaOH die typischen Säuretitrationskurven (vgl. hierzu auch S. 155, bzw. Abb. 8).

Schon die bisher mitgeteilten Beobachtungen ließen erkennen, daß bei der Wasserbehandlung eine chemische Veränderung der eingesetzten Leinölfettsäuren eingetreten sein mußte, und die folgenden Untersuchungen galten der Frage, welcher Art diese Veränderung wäre. Behandelt man den Eindunstrückstand mit Äthanol, so erhält man eine klare, goldgelbe Lösung, während eine geringe Menge eines weißen, nur in Wasser lös-

lichen Niederschlages zurückbleibt. Der alkohollösliche Anteil konnte als Fettsäuren identifiziert werden, der nur in Wasser lösliche bestand zum Teil aus Seifen.

Wir legten nun unseren weiteren Untersuchungen die durch verschiedene, rein qualitative Beobachtungen gestützte Arbeitshypothese zugrunde, daß die Wasserbehandlung — zumindest teilweise — zu einer Hydroxylierung der Leinölfettsäuren führen dürfte.

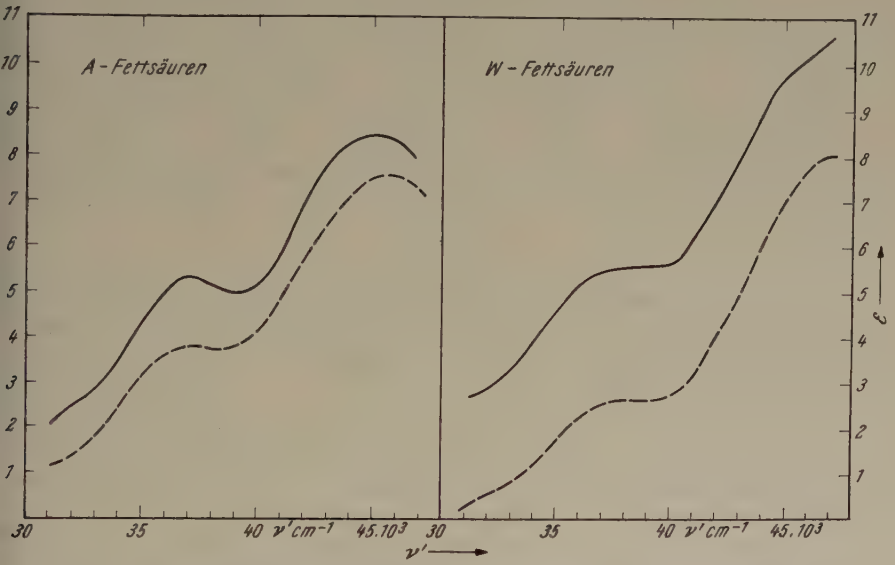


Abb. 2. „A-Fettsäuren" und „W-Fettsäuren" vor und nach der Vakuumdestillation (alle Spektren in Äthanol aufgenommen);
——— = zusammengesetzte Kurve, – – – – = Spektrum vor Destillation

Bevor wir nun auf die weiteren Versuche eingehen, seien zwei Bezeichnungen definiert, die wir im folgenden, der Kürze halber, stets verwenden werden: Die in die Wasserreaktion eingebrachte Ausgangssubstanz soll mit dem vorgesetzten Buchstaben „A" (hier also: A-Fettsäuren), die aus der Wasserphase erhaltenen Substanzen mit dem Vorsatzbuchstaben „W" bezeichnet werden. Wir nennen daher den alkohollöslichen Anteil des W-Eindunstrückstandes kurz „W-Fettsäuren".

Als erstes wurden nun A- und W-Fettsäuren im Vakuum der Ölpumpe destilliert und die erhaltenen Destillate und Rückstände gravimetrisch bestimmt und in Alkohol-Äther im Ultraviolett spektrographiert. Die erhaltenen Spektren wurden sodann im entsprechenden Verhältnis additiv zusammengesetzt und bei A- und W-Fettsäuren miteinander verglichen. Falls Hydroxyfettsäuren anwesend waren, so müßten die

Präparate nach der Vakuumdestillation einen höheren Konjuengehalt aufweisen als vorher, da hierbei eine Dehydratisierung zu erwarten wäre. Die erwartete Absorptionszunahme im Ultraviolett trat nun tatsächlich auf, und zwar grundsätzlich sowohl bei den A- als auch bei den W-Fettsäuren. Sie war aber im Gebiet der konjugierten Triene und besonders der Tetraene bei den W-Fettsäuren ganz erheblich stärker (Abb. 2).

Als weiteren, zunächst qualitativen Test auf Hydroxyfettsäuren verwendeten wir die Reaktion mit KJO_4 und Stärke auf dem Filterpapier, eine ursprünglich für Zucker benützte Reaktion, die von *Holasek* und *Winsauer* zum Nachweis für Hydroxyfettsäuren herangezogen wurde. Herr *Winsauer* hatte die Freundlichkeit, sowohl unsere A- als auch die W-Fettsäuren dieser Reaktion zu unterziehen, wobei sich zeigte, daß die A-Fettsäuren keine nachweisbaren Mengen an Hydroxyfettsäuren, die W-Fettsäuren aber eine sehr starke positive Reaktion erkennen ließen.

Als drittes Kriterium schlug Herr Prof. Dr. *A. Butenandt*, Tübingen, die Infrarot-Spektralanalyse vor und Herr Dr. *Biekert* und Frl. *Köhler* aus seinem Institut waren so freundlich, die A- und W-Fettsäuren im *Perkin-Elmer*-IR-Spektrometer zu vermessen und die Spektren zu diskutieren.

Es ergab sich, in bester Übereinstimmung mit unseren bisherigen Versuchsergebnissen, daß die A-Fettsäuren nur einen geringen Anteil an Hydroxyfettsäuren aufwiesen, während die W-Fettsäuren zu mindestens 80% als Hydroxyfettsäuren anzusprechen waren (Abb. 3).

Aufschlußreich war auch die Tatsache, daß im Spektrum der W-Fettsäuren die Banden bei 10,15 und 10,35 $m\mu$, die C—C-Doppelbindungen in trans-Stellung entsprechen, verschwunden sind.

Die Ausbeuten an W-Fettsäuren erwiesen sich als abhängig von den jeweils gewählten Verhältnissen von Fettsäure zu Wasser und nahmen mit abnehmenden Werten dieses Quotienten zu. Bei einem Verhältnis von 1 : 100 beträgt die Ausbeute pro Ansatz zirka 4 bis 5%. Die gesamte Ausbeute ist aber viel höher; es zeigte sich nämlich, daß man ein und dieselbe Menge an A-Fettsäuren mehrmals der Wasserreaktion unterwerfen kann, wobei die jeweiligen Ausbeuten nicht etwa abnahmen oder konstant blieben, sondern sogar zunahmen. Der Anzahl von Wiederholungen ist schließlich durch die dauernden unvermeidlichen Substanzverluste an Gefäßwänden und Apparaturteilen eine obere Grenze gesetzt.

Wir dürfen daraus schließen, daß es sich bei dem beobachteten Effekt nicht etwa nur um die Herauslösung des sehr geringen Anteiles von Oxyfettsäuren aus den A-Fettsäuren handelt. Man muß vielmehr folgern, daß in der Tat eine Reaktion zwischen A-Fettsäuren und Wasser stattgefunden hat, wobei es zu einer Anlagerung von HOH an die Doppel-

bindungen der Linol- und Linolensäuren, das heißt zur Bildung wasserlöslicher Hydroxyfettsäuren kommt.

Nun ist die Wasseranlagerung an ungesättigte Carbonsäuren zwar bekannt, jedoch unter gänzlich verschiedenen Reaktionsbedingungen,

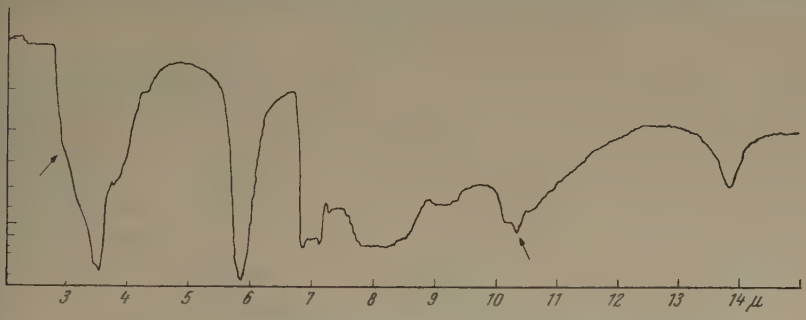


Abb. 3a. IR-Spektrum der A-Fettsäuren (nach *Bieckert* und *Köhler*)

etwa durch Erhitzen mit Laugen oder Schwefelsäure[3], oder durch alkalische $KMnO_4$-Lösung[4], oder durch Anlagerung von HCOOH und nachfolgende Hydrolyse[5]. Normalerweise aber wird HOH nicht an die Doppelbindungen addiert[6].

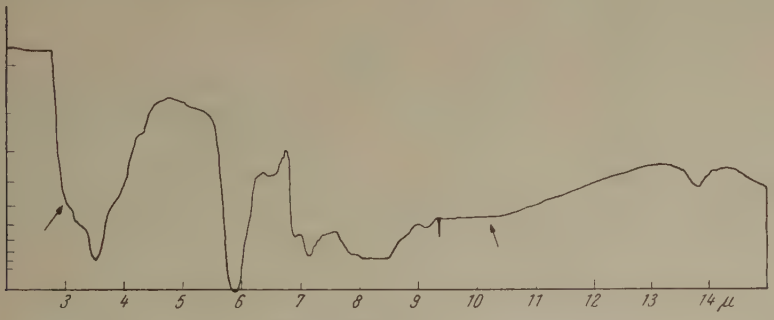


Abb. 3b. IR-Spektrum der W-Fettsäuren (nach *Bieckert* und *Köhler*)

Vergleicht man die Prozentgehalte von A- und W-Fettsäuren an konjugierten Doppelbindungen, so ergibt sich, daß bei der Reaktion

[3] *T. Mehta, C. Rao* und *B. Rao*, J. Indian Chem. Soc., Ind. News Edit. **15**, 111 (1952).

[4] *K. Arimune*, J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect. **54**, 739, 760 (1951).

[5] *H. Knight, R. Koos* und *D. Swern*, J. Amer. Oil Chemist's Soc. **31**, (1954).

[6] *E. Müller*, Neuere Anschauungen der Organischen Chemie. Berlin: Springer-Verlag. 1940.

mit dem Wasser Konjuene verbraucht worden sind, und zwar nehmen die konjugierten Diene im Durchschnitt um etwa ein Zwanzigstel, die reaktionsfähigeren Triene aber um etwa ein Viertel ab. Man wird nicht fehlgehen, wenn man aus dieser „Konjuen-Bilanz" der Wasserreaktion auf eine bevorzugte Reaktion der Konjuen-Fettsäuren mit dem Wasser in dem oben geschilderten Sinne schließt.

Wenn nun aber bei der Wasseranlagerung Doppelbindungen verbraucht werden, so fragt es sich, wieso dann überhaupt noch Konjuenbanden in den W-Fettsäuren auftreten können. Diese Frage erhebt sich zwangsläufig, wenn man die vorerst naheliegendste Alternative zwischen wasserlöslichen, nicht mehr konjugiert-ungesättigten und nicht wasserlöslichen, konjugiert-ungesättigten Fettsäuremolekeln als zutreffend annimmt. Unsere Versuche zeigen aber zweifelsfrei, daß es offenbar hier auch eine Zwischenlösung geben muß.

Wir sehen hierfür zunächst drei Deutungsmöglichkeiten:

Die Hydroxylierung könnte an der Oberfläche der submikroskopischen Fetttröpfchen erfolgen, wodurch die Partikel als Ganzes wasserlöslich würde, unbeschadet der im Inneren noch vorhandenen konjugiert-ungesättigten Fettsäuremolekeln — gewissermaßen eine Art mizellarheterogener Reaktionsweise.

Man könnte aber auch annehmen, daß sich die neu entstandenen Hydroxysäuren mit an sich nicht wasserlöslichen Konjuensäuren zu löslichen Komplexen vereinigt haben.

Drittens könnte aber auch — ähnlich wie bei der Adduktbildung zwischen Maleinsäureanhydrid und isoliert-ungesättigten Fettsäuren angenommen wurde — an eine Hydroxylierung an den Kohlenstoffatomen 9 bzw. 12 gedacht werden, wobei nach der Verschiebung der Doppelbindung konjugiert-ungesättigte Hydroxyfettsäuren entstehen würden.

Was schließlich den in den Eindunstrückständen aus der Wasserphase gefundenen Seifenanteil betrifft, so sind wir uns durchaus darüber im klaren, daß hier noch eine Lücke in unserer Beweisführung besteht, zumal ja wasserlösliche Komplexe zwischen Fettsäuren und Seifen, die sogenannten „sauren fettsauren Salze", bekannt sind. In diesem Punkte können nur Modellversuche mit reinsten Substanzen Klarheit erbringen, worüber in den nächsten Mitteilungen zu berichten sein wird.

Die im folgenden kurz referierten Versuche mit Oleum Citri und den Serumlipoiden, bei denen die Anwesenheit von Seifen wohl mit Sicherheit auszuschließen ist, orientieren aber bereits darüber, daß die Seifen bei der Reaktion der höher-ungesättigten Fettsäuren mit dem Wasser keine entscheidende Rolle spielen.

Studiert man die einschlägige Literatur, so findet man, daß sich schon frühere Arbeiten mit der Wasserlöslichkeit höherer Fettsäuren beschäftigt hatten und dabei zu ganz ähnlichen Ergebnissen gekommen waren.

So stellte bereits *Jarisch*[7] vor rund 30 Jahren bei Versuchen mit Seifen fest, daß es hochdisperse, negativ geladene Fettsäurehydrosole geben müsse. Die von ihm beobachteten Löslichkeiten lagen allerdings um Größenordnungen unter den von uns festgestellten.

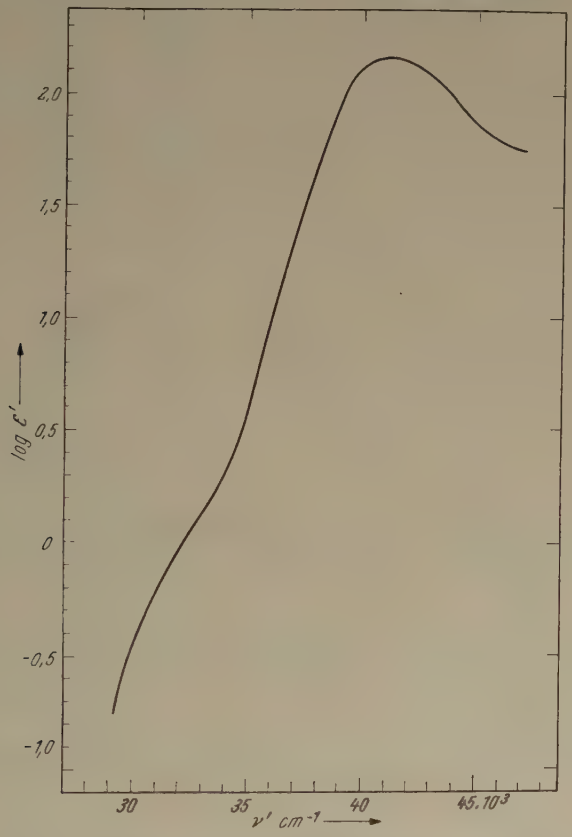


Abb. 4. Spektrum der Wasserphase nach Reaktion mit Oleum Citri

Auch *Tangl*[8] bzw. *Tangl* und *Berend*[9] fanden, 10 Jahre später, daß Fettsäuren im Darm stark desaturiert und damit wasserlöslich würden (Bildung von Tetraensäuren). *Tangl*[8] wies — allerdings ohne diesbezügliche Versuche — darauf hin, daß ungesättigte Verbindungen leichter löslich wären als die gesättigten und leicht in die entsprechenden Hydroxyverbindungen übergeführt werden könnten, die „in Wasser ziemlich gut löslich sind".

[7] *A. Jarisch*, Biochem. Z. **134**, 163 (1922).
[8] *H. Tangl*, Biochem. Z. **241**, 87 (1931).
[9] *H. Tangl* und *N. Berend*, Biochem. Z. **220**, 234 (1930).

Schließlich kam *Erödy*[10] zu dem Schluß, daß die physiologisch wichtigen Fettsäuren in Wasser Mizelle bilden und damit in beschränktem Ausmaß löslich würden. Die Mizellgröße soll mit zunehmender Desaturation abnehmen, die Wasserlöslichkeit daher ansteigen. Dies wurde von *Erödy* nur mittelbar auf die Doppelbindungen zurückgeführt, die diesen Effekt lediglich durch Erhöhung der Dissoziationskonstante der COOH-Gruppe ermöglichen sollten.

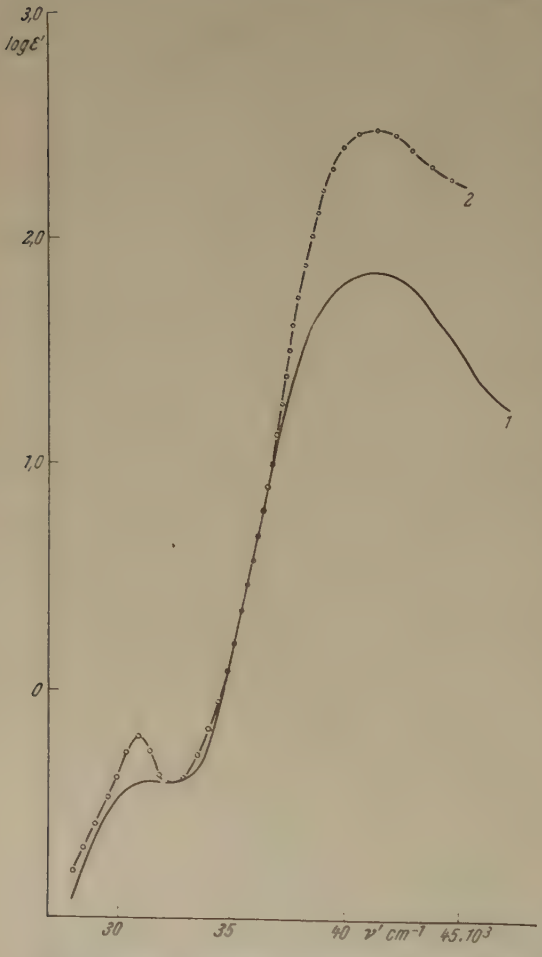


Abb. 5. Kurve *1*: Spektrum des terpen- und sesquiterpenfreien Oleum Citri. Kurve *2*: Spektrum von Citral (umgezeichnete Kurve nach Messungen von *Bielecky* und *Henry*). (Beide Kurven in Äthanol aufgenommen)

Zusammenfassend ergibt sich, daß unsere Befunde mit den Leinölfettsäuren *phänomenologisch* nicht die ersten sind. Keine der uns zur Kenntnis gekommenen Arbeiten aber spricht die Annahme einer Reaktion der Doppelbindungen mit dem Wasser im Sinne einer Hydroxylierung unter bevorzugter Beteiligung der konjugierten Doppelbindungen aus.

II. Versuche mit Oleum Citri

Bringt man die Substanz (terpen- und sesquiterpenfreies Öl der Fa. Haarmann u. Reimer, Holzminden) in prinzipiell gleicher Weise wie die Leinölfettsäuren mit dem Wasser zur Reaktion, so ergibt die vollkommen klare, diesmal auch praktisch *Tyndall*-freie Wasserphase wiederum die Anwesenheit von konjugierten Dienen (Abb. 4).

[10] *F. Erödy*, Biochem. Z. **273**, 273 (1934).
[11] *J. Bielecky* und *V. Henry*, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 1690 (1914).

Sie stammen, wie übrigens auch der ganz charakteristische Geruch der Lösung anzeigt, in erster Linie von Citral[11], das in unseren Ausgangspräparaten zu etwa 20% enthalten war (vgl. hierzu auch Abb. 5). Auffallend ist die deutliche bathochrome Verschiebung des Maximums in Wasser und die starke Verschmierung der langwelligen C=O-Vorbande im Gebiet von 30000 bis 33000 ν'. Beides sind typische „Lösungsmitteleffekte", bewirkt durch die außerordentliche Polarität des Wassers; sie sind der Ausdruck einer unmittelbaren Beeinflussung der Mesomerie des chromophoren Systems (hier C=C—C=O) durch die Wasserdipole und somit ein weiterer Beweis für den Lösungszustand des konjugierten Diens. Die folgende Übersicht demonstriert, daß hier durchaus gesetzmäßige Zusammenhänge bestehen, wie dies für derartige Effekte auch zu erwarten war.

Tabelle 2. Hauptmaximum von Citral

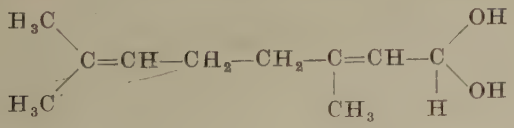
in Heptan		in Äthanol		in Wasser	
log ε'	cm^{-1}	log ε'	cm^{-1}	log ε'	cm^{-1}
2,41	$43 \cdot 10^3$	2,43	$42 \cdot 10^3$	—	$41 \cdot 10^3$

Der ε'-Wert in Wasser ist nicht unmittelbar bestimmbar, da sich, wie später noch näher gezeigt werden wird, außer Citral noch andere absorbierende Stoffe in der Wasserphase nachweisen ließen.

Diese Ergebnisse waren gewiß überraschend, da Citral in der Literatur allgemein als wasserunlösliche Verbindung beschrieben wird. Völlig analoge Befunde konnten auch beim Carvon des Kümmelöles erhoben werden.

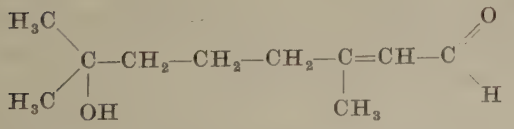
Zur Erklärung wird man wohl vor allem an die Bildung von Hydraten denken, die zwar bei Citral im Prinzip bekannt sind:

a)



und

b)



Diese bilden sich jedoch unter völlig anderen Bedingungen (aus der Bisulfitverbindung).

Im großen und ganzen ergibt sich aus dem Bisherigen eine immerhin auffallende Parallele zu den Befunden mit den unter I mitgeteilten Befunden, nämlich der Übergang eines an sich wasserunlöslichen konjugierten Systems in die wasserlösliche Form, wobei es zu einer

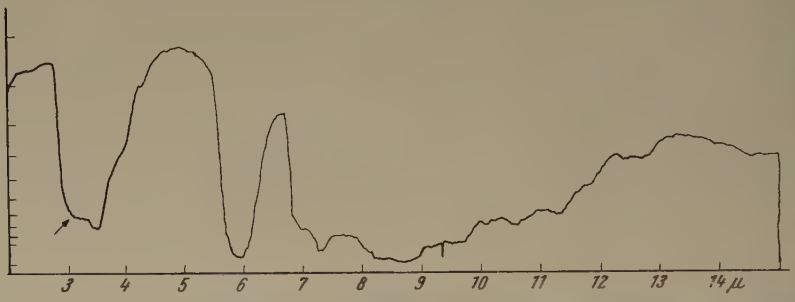


Abb. 6. IR-Spektrum der wasserlöslichen Fettsäuren aus Citrus-W (nach *Bieckert* und *Köhler*)

Wasseranlagerung an Doppelbindungen kommt. Die Beantwortung der vielen noch offenen Fragen, wie etwa, ob sich hier auch Komplexbildung zwischen hydratisierter und nichthydratisierter Form, oder ein Gleich-

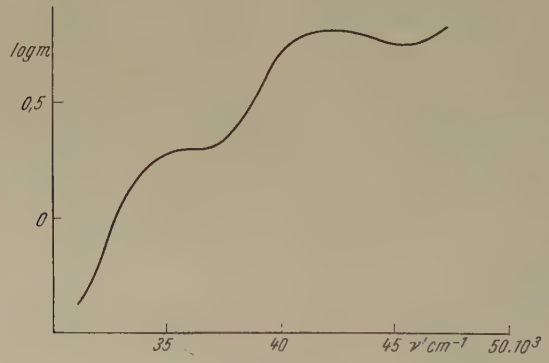


Abb. 7

gewicht zwischen den Hydraten a und b einstellt, muß Modellversuchen mit reinem Citral und ähnlich gebauten Verbindungen vorbehalten bleiben.

Weiters finden sich im Oleum Citri auch freie höhere Fettsäuren, die wir durch Ausschütteln des Ausgangsöles mit Na_2CO_3, Ausäthern der Seifenlösung (Entfernung von Citral!), Ansäuern, Ausäthern der sauren Lösung, Waschen des Äthers und schließlich Abdunsten des Äthers in Ausbeuten von 0,3 bis 0,5% erhalten konnten. Das UV-Spektrum läßt die Gegenwart von konjugierten Fettsäuren erkennen, die Reaktion

auf Filterpapier mit KJO_4 die Abwesenheit nachweisbarer Mengen von Hydroxyfettsäuren.

Unterwirft man aber den Eindunstrückstand aus der Wasserphase dem gleichen Extraktionsverfahren, so erhält man die praktisch dem Ausgangsöl entsprechende Menge an freien Fettsäuren. Diesmal aber gibt das Präparat mit KJO_4 stark positive Reaktion auf Oxyfettsäuren und in Übereinstimmung damit tritt auch im Infrarot wieder, wie bei den W-Fettsäuren des vorhergehenden Abschnittes, das Spektrum der Hydroxyfettsäure in Erscheinung (Abb. 6).

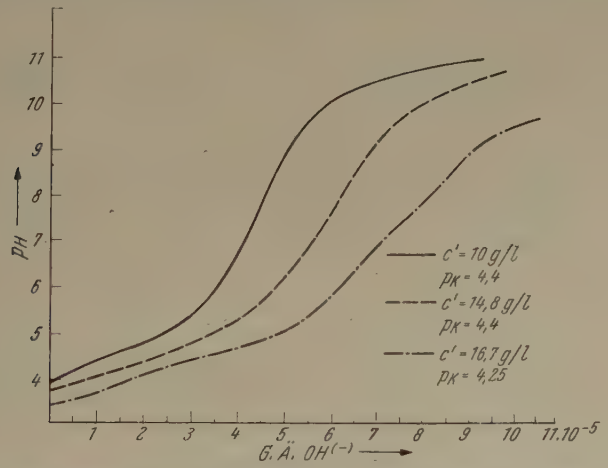


Abb. 8. Titrationskurven der wasserlöslich gemachten Fettsäuren aus Oleum Citri in wäßriger Lösung

Im Ultraviolett zeigen sich außerdem noch Konjuenbanden (Abb. 7). Diese W-Fettsäuren aus dem Citrusöl lösen sich glatt wieder in Wasser und lassen sich beispielsweise mit KBr für die Infrarotaufnahme leicht lyophilisieren.

Damit stimmt auch die Feststellung gut überein, daß der Gesamteindunstrückstand der Wasserphase, in Wasser gelöst, schwach saure Reaktion zeigt (pH zwischen 3,5 und 4,5) und daß die potentiometrische Titration eine Säure-Dissoziationskurve ergibt.

Abb. 8 bringt hierfür drei Beispiele. Man erkennt, daß bei sämtlichen Meßreihen die Dissoziationskonstanten im Gebiete von $pK \simeq 4$ liegen. Diese Ergebnisse entsprechen durchaus den bei den Leinölfettsäuren gewonnenen und dürften wohl den Lösungszustand der W-Fettsäuren eindeutig belegen.

Auch hier lassen die gleichfalls anwesenden Konjuenfettsäuren auf Oberflächenhydroxylierung, Komplexbildung oder Bildung konjugiert-ungesättigter Hydroxysäuren schließen.

Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Bringt man 1. ein Gemisch von Linol- und Linolenfettsäuren oder 2. reinstes terpen- und sesquiterpenfreies Oleum Citri, die beide konjugiert-ungesättigte Verbindungen enthalten, mit reinstem bidestilliertem Wasser in etwa hundertfachem Überschuß in entsprechender Weise miteinander zur Reaktion, klärt die Wasserphase bis zur praktischen Abwesenheit mikroskopischer Fetttröpfchen, so erhält man stabile Lösungen, die die Anwesenheit der den Ausgangsmaterialien entsprechenden konjugiert-ungesättigten Systeme UV-spektrographisch einwandfrei erkennen lassen.

Die Eindunstrückstände der wäßrigen Phasen sind klare, meist gelbgefärbte, honig- bis glasartige Massen, die, besonders bei den Versuchen nach I, reichlich kristalline Einlagerungen aufweisen. Die Ausbeuten betragen pro Ansatz im Durchschnitt rund 5%. Die Ansätze können aber, und zwar meist mit steigenden Ausbeuten, wiederholt werden.

Die Rückstände lösen sich bei den Versuchen nach I nur schlecht in Wasser, auf Phosphatzusatz jedoch glatt, bei den Versuchen nach II auch in reinem Wasser gut, wobei schwach saure, titrierbare Lösungen erhalten werden. Das pK der darin enthaltenen Säuren liegt etwa bei 4. Die Rückstände bestehen bei den Versuchen nach I zu mindestens 80% aus Hydroxyfettsäuren und enthalten außerdem noch konjugierte Diene, Triene und Tetraene. Demgegenüber enthält das Ausgangsfettsäuregemisch nur geringe Beimengungen von Hydroxyfettsäuren, jedoch mehr Konjuenfettsäuren.

Bei den Versuchen nach II lassen sich im W-Rückstand außer Citral, der ebenfalls in wasserlösliche Form übergeführt wurde, praktisch die gesamten, im Citrusöl anwesenden Fettsäuren nachweisen, jedoch wiederum weitgehend als Hydroxyfettsäuren mit einem bestimmten Anteil an Konjuenfettsäuren. Demgegenüber liefern die Fettsäuren des Ausgangsöles papierchromatographisch *keine* Reaktion auf Hydroxyfettsäuren.

Wir deuten unsere bisherigen Ergebnisse mit folgender Arbeitshypothese: Höher-ungesättigte Verbindungen, insbesondere konjugiert-ungesättigte, können mit dem Wasser unter Anlagerung von HOH an die Doppelbindungen reagieren, wobei die entstehenden Hydroxyverbindungen wasserlöslich werden. Gleichzeitig aber geht auch ein bestimmter Anteil der konjugiert-ungesättigten Systeme in die wäßrige Lösung über. Als Erklärungsversuch wird entweder eine „Oberflächenhydroxylierung" oder die Bildung von Assoziaten zwischen Hydroxy- und Konjuenfettsäuremolekeln oder von konjugiert-ungesättigten Hydroxyfettsäuren angenommen.

Bei Citral (und ähnlich gebauten Verbindungen) wäre auch an ein Gleichgewicht zweier Hydrate zu denken.

In weiteren Versuchen, über die demnächst gemeinsam mit *Lieb* und *Schenk* in dieser Reihe berichtet werden soll, konnte festgestellt werden, daß auch die Gesamtlipoide des menschlichen Serums in gleicher Weise mit dem Wasser reagieren können[12]. Es erscheint daher durchaus denkbar, daß das hier erstmalig aufgezeigte Prinzip der Wasseranlagerung an Polyenfettsäuren (ohne die Mitwirkung anderer Stoffe) auch in der Biologie eine Rolle spielt und es liegt nahe, hierbei etwa an die Resorption oder an die biologische Oxydation der Fette zu denken. Gerade bei der Fettoxydation besteht ja einer der wesentlichsten Schritte in der Wasseranlagerung an die Doppelbindung der vorerst dehydrierten Fettsäure[13]. Diese Wasseranlagerung ist bisher aber nur für α-β- oder β-γ-ungesättigte Fettsäuren bekannt und bedarf, wie man bisher annahm, der Mitwirkung eines spezifischen Enzymes, nämlich der Enoyl-Hydratase oder Crotonase[14, 15].

Schließlich wollen wir noch festhalten, daß die hier zunächst nur kurz referierte Wasserreaktion die besonders interessanten Konjuenfettsäuren in einem neuen, wasserlöslichen Zustand, vermutlich gekoppelt an Hydroxyfettsäuren, den verschiedensten biologischen Untersuchungen zugänglich macht.

Hierüber wird in den folgenden Mitteilungen noch zu berichten sein.

Für wissenschaftliche Förderung und beratende Diskussionen haben wir vor allem zu danken:

Herrn Prof. Dr. Dr. *A. Butenandt*, Vorstand des Max-Planck-Institutes für Biochemie und des Physiologisch-chemischen Institutes der Universität Tübingen, und seinen Mitarbeitern Dr. *E. Bieckert* und Frl. *Köhler*, Tübingen, dem Vorstand unseres Institutes Herrn Prof. Dr. *O. Kratky*, dem Vorstand des Medizinisch-chemischen Institutes der Universität Graz, Herrn Prof. Dr. *H. Lieb* und seinen Mitarbeitern Herrn Doz. Dr. *H. Holasek* und Herrn *K. Winsauer*, Herrn Prof. Dr. *M. Rebek*, Technische Hochschule Graz, und für wertvolle Hilfe bei Literaturstudien Herrn Dr. *W. Widder*, Graz.

Für die großzügige materielle Förderung und Unterstützung unserer Arbeiten sind wir vor allem der *Nitritfabrik-A. G.*, Feldkirchen b. München, zu großem Dank verpflichtet.

Wir danken auch der *Rockefeller Foundation* für die Bereitstellung von Meßapparaturen.

[12] Vgl. *H. Lieb, E. Schauenstein* und *G. Schenk*, Mitt. an die Österr. Akad. d. Wiss., Wien, vom 7. IV. 1954.

[13] *S. Wakil* und *H. Mahler*, J. Biol. Chem. **207**, 125 (1954).

[14] *J. Stern, M. Coon* und *Del Campillo*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 2277 (1953).

[15] *F. Lynen*, Angew. Chem. **67**, 465 (1955).

Über die Reaktion ungesättigter Verbindungen mit dem Wasser

2. Mitteilung[1]: Versuche mit reinster 9.12-Linolsäure

Von

E. Schauenstein und **J. H. Biheller**

Aus dem Institut für theoretische und physikalische Chemie der Universität Graz

Mit 5 Abbildungen

(Eingelangt am 21. November 1955)

Die in der 1. Mitteilung aufgefundene Reaktion an Systemen von ungesättigten Fettsäuren mit Wasser zu Hydroxysäuren wird an reinen Substanzen untersucht und bestätigt.

Einleitung

Die in der 1. Mitteilung dieser Reihe niedergelegten Vorversuche mit Gemischen höher-ungesättigter Fettsäuren und Oleum Citri ergaben folgende Resultate: Werden die genannten Präparate mit einem vielfachen Überschuß reinsten Wassers in geeigneter Weise zur Reaktion gebracht, so tritt eine chemische Veränderung der Ausgangssubstanzen ein. Sie werden nämlich teilweise wasserlöslich, wobei es zu einer Anlagerung von HOH an die Doppelbindungen kommt und ein bestimmter Anteil konjugiert-ungesättigter Fettsäuren ebenfalls in die wäßrige Lösung übergeht. Die Ausbeuten an dem Gemisch wasserlöslicher Fettsäuren betrugen pro Reaktionsansatz 5 bis 8% des Ausgangsmaterials.

Wie leicht einzusehen ist, machten die bisher verwendeten Ausgangsmaterialien — wenn sie auch so weit als möglich gereinigt, so doch komplexer Zusammensetzung und technischer Provenienz waren — eine schärfere Diskussion und Zuordnung der erhaltenen Ergebnisse recht schwierig oder gar unmöglich.

Wir gingen aus diesem Grunde dazu über, zunächst ausgewählte,

[1] Vgl. hierzu: 1. Mitteilung, Mh. Chem. 87, 144 (1956).

einheitliche Reinstsubstanzen auf die zu erwartende Reaktion mit dem Wasser zu untersuchen, worüber im folgenden berichtet werden soll[2].

Experimentelles

Wir verwendeten als ersten Modellkörper 9,12-Linolsäure, puriss., der Fa. Hoffmann-La Roche. Das Präparat enthielt keine nachweisbaren anorganischen Bestandteile und ließ auch bei der papierchromatographischen Prüfung mit KJO_4, wie sie von *Holasek* und *Winsauer*[3] zur Bestimmung von Hydroxyfettsäuren angewendet wird, keine nachweisbaren Beimengungen von Hydroxyfettsäuren erkennen (vgl. Abb. 1).

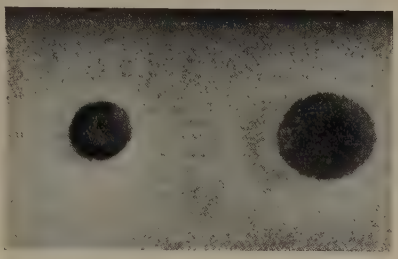


Abb. 1. 9,12-Linolsäure, puriss., auf Filterpapier mit KJO_4 und Stärke auf Hydroxyfettsäuren geprüft

Die UV-spektrographische Untersuchung der Substanz ließ erkennen, daß sie nicht zu 100% aus der zweifach isoliert-ungesättigten Fettsäure bestand, sondern geringfügige Anteile der konjugierten Isomeren, bemerkenswerterweise auch der dreifach konjugiert-ungesättigten Isomeren, aufwies. Abb. 2 bringt das in alkohol. Lösung aufgenommene UV-Spektrum mit der typischen Schwingungsfeinstruktur der konjugierten Triene zwischen 35600 und 37200 ν' und dem scharfen Maximum der konjugierten Diene bei 43300 ν'. Aus den entsprechenden Bandenintensitäten errechnen sich leicht die Prozentgehalte, wobei für die konjugierten Triene ein Gehalt von 0,36% und für die konjugierten Diene ein Gehalt von 1,78% resultiert. Wie man sieht, machen die konjugierten Anteile nur rund 2% des Präparats aus und fallen daher praktisch nicht ins Gewicht. Im kurzwelligeren Gebiet

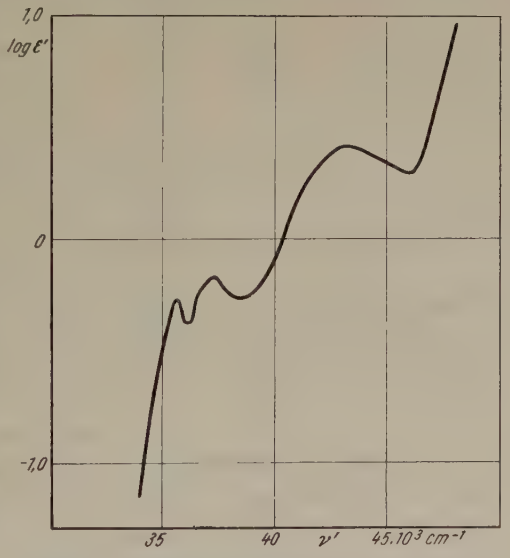


Abb. 2. UV-Absorptionsspektrum von 9,12-Linolsäure, puriss., in Äthanol ($c' = 1{,}000$ g/l, $\varepsilon' = E/c' \cdot d$, wobei d = Schichtdicke in cm)

[2] Wir erlauben uns hier, Herrn Prof. Dr. *A. Butenandt*, Tübingen, der uns bei dieser Frage liebenswürdigerweise beraten hat, unseren ergebensten Dank auszusprechen.

[3] *A. Holasek* und *K. Winsauer*, bisher unveröffentlichte Versuche bzw.[4].

[4] *I. Buchman, C. Dekker* und *A. Long*, J. Chem. Soc. London **1950**, 3162. — *R. Metzenberg* und *H. Mitchell*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 4187 (1954).

erkennt man ferner einen steilen Anstieg, der ohne Zweifel dem Hauptmaximum der isoliert-ungesättigten Fettsäuremoleküle im Gebiete von 50000 bis 55000 ν' zukommt, die ja beim vorliegenden Präparat bei weitem überwiegen.

Es wurden nunmehr Einwaagen der genannten Substanz (durchschnittlich etwa 5 g) mit der 50- bis 100fachen Menge reinsten, in Quarzgefäßen doppelt destillierten Wassers in ausgedämpften Glasgefäßen zur Reaktion gebracht. In völliger Analogie zu den Vorversuchen der 1. Mitteilung konnten auch hier in den wäßr. Phasen nach Entfernung jeglicher sichtbarer, auch der mikroskopischen Fetttröpfchen UV-spektrographisch einwandfrei Konjuenbanden festgestellt werden (Abb. 3).

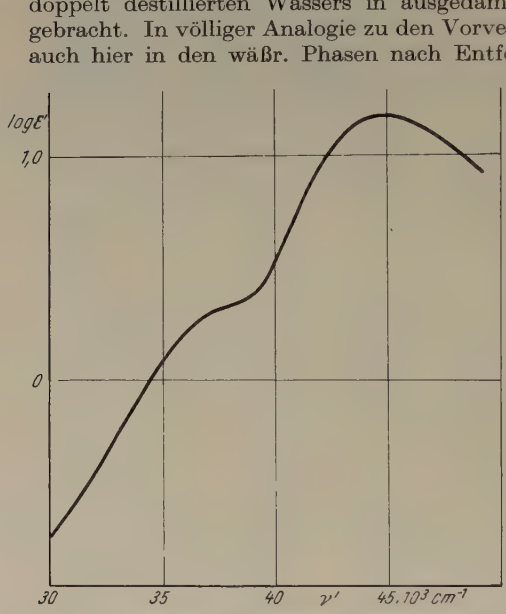


Abb. 3. UV-Absorptionsspektrum der „W-Fettsäuren" aus 9,12-Linolsäure, puriss., in Wasser ($c' \approx 1{,}000$ g/l)

Die Ausbeuten waren im allgemeinen merklich geringer als bei dem Gemisch aus Leinölfettsäuren und betrugen zunächst nur etwa 1%, während die bisherigen Versuche 5 bis 8% wasserlöslicher Substanz ergeben hatten.

Von entscheidender Bedeutung aber war die Feststellung, daß sich die Ausbeuten beträchtlich ändern, wenn man ein und dieselbe Einwaage *mehrmals* der Wasserreaktion unterwirft. Wir wiederholten diese 10mal und stellten schließlich Ausbeuten von 3 bis 4% pro Reaktionsansatz fest. Theoretisch könnte man die Reaktion auch beliebig oft wiederholen, ist jedoch praktisch an eine obere Grenze durch die unvermeidlichen Substanzverluste an den Gefäßwänden und sonstigen Apparaturteilen gebunden.

Die wäßrigen Reaktionsphasen, die häufig einen leichten *Tyndall*-Effekt zeigen, reagieren schwach sauer und ihr pH liegt zwischen 4,6 und 5,1. Sie lassen sich im Vak. bei etwa 50° ohne weiteres einengen, wobei der *Tyndall*-Effekt zunimmt und das pH absinkt: es ergeben sich nunmehr pH-Werte zwischen 3,5 und 3,8. Diese Lösungen, deren Gehalt an Trockensubstanz größenordnungsmäßig 0,1 g/100 ccm beträgt, liefern bei potentiometrischer Titration eine einwandfreie Säure-Dissoziationskurve, wie sie etwa in Abb. 4 wiedergegeben ist. Das pK der darin enthaltenen Säuren liegt im Gebiet von etwa 4,3.

Engt man die Lösungen weiter ein, so beginnen sich bei einer bestimmten Konzentration Fetttröpfchen auf der Flüssigkeitsoberfläche

abzuscheiden und die Sättigungskonzentration konnte zu 4,2 g pro 100 ccm bestimmt werden. Dies ist ein für höher-ungesättigte Fettsäuren der C_{18}-Reihe gewiß überraschend hoher Wert, wenn man bedenkt, daß Linol- oder Linolensäure in den Lehr- und Handbüchern ausdrücklich als „wasserunlöslich" bezeichnet wird. Diese bemerkenswerte Wasserlöslichkeit hängt aber offenbar von dem Lösungszustand unserer Fettsäuren in der wäßrigen Phase ab und ist reversibel: Dampft man nämlich

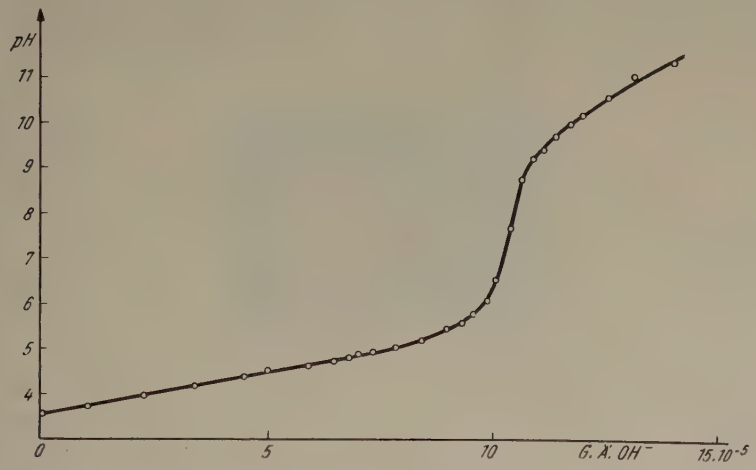


Abb. 4. Potentiometrische Titration der W-Fettsäuren aus 9,12-Linolsäure, puriss., mit 0,100 n NaOH, in Wasser

bis zur Gewichtskonstanz des Trockenrückstandes ein, so ist dieser kaum mehr wasserlöslich, sondern löst sich nur mehr nach Zusatz von wenig Alkohol zu dem zum Lösen verwendeten Wasser. Es dürften hier Sekundärveränderungen der Substanz eingetreten sein, wobei vor allem an eine Polymerisation bzw. teilweise Dehydratisierung beim Trocknungsvorgang zu denken ist.

Schon die ersten qualitativen Untersuchungen des Eindunstrückstandes ergaben, daß die Wasserreaktion zu einer eindeutigen chemischen Veränderung der Ausgangsfettsäure geführt haben muß: Der Eindunstrückstand der wäßrigen Phasen ist eine feste Substanz mit zahlreichen gut ausgebildeten kreuzförmigen Kristalleinschlüssen, während die Ausgangsfettsäure flüssig ist.

Die Untersuchung mit KJO_4 auf dem Filtrierpapier, die wiederum Herr *Winsauer* freundlicherweise für uns vornahm, lieferte eine außerordentlich starke positive Reaktion auf Hydroxyfettsäuren, wie Abb. 5 veranschaulicht. Betrachtet man das Bild eingehender, so erkennt man einen deutlich wahrnehmbaren peripheren Hof, der auf die Anwesenheit

einer zweiten Komponente hinweist. Einen ersten Anhaltspunkt dafür, worum es sich dabei handeln könnte, lieferte das UV-Spektrum (vgl. Abb. 3). Die charakteristischen Konjuenmaxima zeigen die Anwesenheit beträchtlicher Mengen konjugiert-ungesättigter Fettsäuren an. Die Rechnung ergibt 10,27% konjugierter Diene und 1,05% konjugierter Triene. Schon der Vergleich dieser Zahlen mit den an der Ausgangsfettsäure festgestellten Daten läßt auf eine ganz entscheidende Funktion speziell der konjugiert-ungesättigten Fettsäuren bei der Wasserreaktion schließen; dies soll jedoch noch Gegenstand eingehender weiterer Untersuchungen bilden. Es erscheint weiterhin bemerkenswert, daß der im

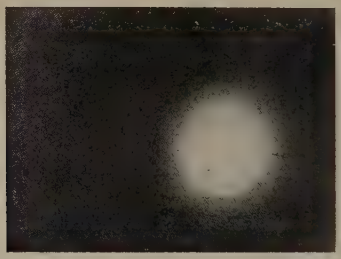


Abb. 5. W-Fettsäuren aus 9,12-Linolsäure, puriss., auf Filterpapier mit KJO_4 und Stärke auf Hydroxyfettsäuren geprüft. (Anm.: Auch hochkonjugierte Fettsäuren liefern bei dieser Reaktion zunächst helle Flecken, die sich aber schon nach 30 Min. braunviolett verfärben, während Hydroxyfettsäuren tagelang haltbare, reinweiße Flecken geben. In unserem Falle fiel die Reaktion eindeutig positiv auf Hydroxyfettsäuren aus. Daraus folgt weiter, daß die in den W-Fettsäuren anwesenden, zirka 10% Konjuenfettsäuren die Reaktion nicht stören)

Spektrum der Ausgangsfettsäure („A-Fettsäure") festgestellte, kurzwellige, steile Absorptionsast (Abb. 2) im Spektrum der „W-Fettsäure" vollständig fehlt (Abb. 3). Dieses wahrhaft überraschende Ergebnis führt zur Annahme, daß wir in den W-Fettsäuren praktisch lediglich mit der Anwesenheit von Hydroxyfettsäuren und Konjuenfettsäuren, nicht aber von Isolenfettsäuren zu rechnen haben werden. Diese Annahme unterstreicht weiterhin eindrucksvoll die bereits vorhin erwähnte besondere Bedeutung der Konjuenfettsäuren bei der Wasserreaktion.

Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse

Die mitgeteilten Versuche mit reinster 9,12-Linolsäure ergaben, daß die Wasserreaktion nicht etwa, wie man bei den Leinölfettsäuren oder dem Oleum Citri hätte vermuten können, eine bloße Herauslösung bereits vorhandener, geringfügiger, leichter wasserlöslicher Anteile (Hydroxyfettsäuren, Seifen), sondern Ausdruck einer echten, unmittelbaren chemischen Umsetzung zwischen Fettsäure- und Wassermolekel ist. Auch nach 10mal wiederholter Wasserreaktion mit ein und derselben Einwaage bleiben die Ausbeuten an W-Fettsäuren noch merklich unter

den beim Leinölfettsäuregemisch festgestellten Werten. Es scheint durchaus möglich, daß die Ausbeute der Wasserreaktion von der Zahl der Doppelbindungen in der Molekel abhängig ist und mit steigender Zahl von Doppelbindungen ansteigt.

Auch der Gehalt einer mehrfach ungesättigten Verbindung an konjugierten Isomeren scheint auf die Ausbeute einen wesentlichen, und zwar allgemein einen steigernden Einfluß zu haben. Hier liegen jedoch die Reaktionsverhältnisse ziemlich kompliziert, so daß wir zunächst von endgültigen Aussagen noch absehen müssen.

Unsere W-Fettsäuren dürften nach den bisherigen Ergebnissen ein Gemisch von Hydroxy- und Konjuenfettsäuren darstellen und es erscheint durchaus denkbar, daß ein solches System ein im Sinne der grundlegenden Untersuchungen von *Franke* und *Frehse*[5] „anoxydiertes" Fettsäuregemisch darstellt. Solche anoxydierten Systeme sind nach *Franke* und *Frehse* durch eine besondere Reaktionsfähigkeit mit den Fermenten der biologischen Fettoxydation (der Lipoxydase und Dehydrase) ausgezeichnet. In unserem Falle scheint ein System realisiert zu sein, dem durch die Wasserlöslichkeit ein besonderes Interesse im Hinblick auf die Redoxvorgänge der Zellen und Gewebe zukommt. Wir begannen daher in Vorversuchen die Frage zu klären, ob die W-Fettsäuren mit Stoffen in Reaktion treten, die beim Sauerstoff-Stoffwechsel maßgeblich beteiligt sind[6]. Wir untersuchten zunächst, gemeinsam mit *H. Röhsler*, die Reaktion zwischen W-Fettsäuren und Cystein in wäßriger Phase; es ergab sich dabei, daß die W-Fettsäuren wahrscheinlich über intermediäre Peroxyde mit dem Cystein in der Weise in Reaktion zu treten vermögen, daß sie die Oxydation der SH-Gruppe im neutralen Milieu um ein Vielfaches beschleunigen. Hierüber wird in einer späteren Mitteilung noch ausführlich mit *Röhsler* berichtet werden. Wir wollen hier als vorläufige Interpretierung zunächst nur die Annahme aussprechen, daß die W-Fettsäuren ein sauerstoffübertragendes System darstellen dürften.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

Wir sind der Nitritfabrik-A. G., Feldkirchen b. München, für die großzügige Förderung unserer Arbeiten, insbesondere für die Gewährung eines Forschungsstipendiums an den einen von uns *(J. H. B.)*, zu größtem Dank verpflichtet.

Wir danken auch der Rockefeller Foundation für die Bereitstellung von Apparaturen.

[5] *W. Franke* und *H. Frehse*, Z. physiol. Chem. **295**, 333 (1953); **298**, 1 (1954).

[6] Herrn Doz. Dr. *H. Klingenberg*, Physiologisches Institut der Universität Graz, sei hiermit für zahlreiche anregende Diskussionen herzlichst gedankt.

Zur Raschig-Synthese von Hydrazin

Von

E. Abel*

(Eingelangt am 29. November 1955)

Die auf *F. Raschig* zurückgehende Synthese von Hydrazin aus Chloramin und Ammoniak wird im Sinne der kürzlich dargelegten „Chemie des NH_2-Radikals" diskutiert. Es dürften drei Molformen sein, nach denen Chloramin zu reagieren vermag. Mechanismen verschiedener Reaktionen, an denen Chloramin beteiligt ist, werden von diesem Standpunkt aus entwickelt.

Vor etwa einem halben Jahrhundert hat *F. Raschig*[1], dieser bedeutende Techniker und Anorganiker, zur Herstellung von Hydrazin ein neues Verfahren angegeben, das nicht nur vom technischen[2], sondern auch vom wissenschaftlichen Standpunkt von besonderem Interesse ist: Bildung von Hydrazin durch Umsetzung zwischen Chloramin und Ammoniak. Schon mit ihrer Entdeckung hat die Einfachheit der Bruttoreaktion

$$NH_2Cl + NH_3 \rightarrow N_2H_4 + HCl \qquad (A)^3$$

* 63, Hamilton Terrace, London, N. W. 8.

[1] Z. angew. Chem. **19**, 1748, 2088 (1906); **20**, 2068 (1907); Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 4580 (1907), „Vorlesungsversuche aus der Chemie der anorganischen Stickstoffverbindungen"; Chem.-Ztg. **31**, 926 (1907) (Vortrag, gehalten auf der 79. Versammlung der Naturforscher und Ärzte in Dresden; dieser Vortrag schließt — charakteristisch für den Vortragenden und seine Zeit — mit der etwas spöttischen Bemerkung: „Es ist demnach doch nicht so ganz unsinnig, wenn man sich über Katalyse Gedanken macht"); Schwefel- und Stickstoffstudien. Leipzig und Berlin: Verlag Chemie G. m. b. H. 1924. Siehe auch *H. Zimmer*, Chem. Ztg. **79**, 599 (1955).

[2] Siehe etwa *L. F. Audrieth* und *B. A. Ogg*, The Chemistry of Hydrazine. New York: John Willey & Sons Inc., London: Chapman & Hall Ltd. 1951. — *H. S. Booth*, Inorganic Synthesis, New York: McGraw-Hill-Book Co. Ltd. 1939. — *H. H. Sisler, C. E. Boatman, E. T. Neth, R. Smith, R. W. Shellman* und *D. Kelmers*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 3912 (1954). — *H. H. Sisler, E. T. Neth* und *F. R. Hurley*, ebenda **76**, 3909 (1954); letztere Arbeit handelt von der Synthese in flüssigem Ammoniak. Siehe auch *J. Jander*, Z. anorg. Chem. **280**, 264, 277 (1955); Naturwiss. **42**, 178 (1955).

[3] *E. Wiberg* und *M. Schmidt* [Z. Naturforsch. **6** b, 336 (1951)] erwägen

nicht darüber hinweggetäuscht, daß hier keineswegs eine eingeleisige Umsetzung vorliegt, sondern daß letztere sich unter bestimmten Bedingungen heraushebt aus einer Fülle von Begleitvorgängen. Eine reiche Literatur ist dieser Erkenntnis entwachsen.

Es ist die beiderseitige Partnerschaft je einer Molart mit dem „Gehalt an NH_2", die die Vielheit der Reaktionentypen schafft; die „Chemie dieses Radikals" wurde vor kurzer Zeit an Hand der Rechtskomponente von (A), des Hydrazins, zu entwickeln gesucht[4]; ein ähnlicher Versuch an Hand der Linkskomponente von (A), des Chloramins, ist Gegenstand vorliegender Ausführungen.

Die Mannigfaltigkeit der Reaktionen mit Hydrazin als Partner sowie auch ihre gelegentlich mangelnde Reproduzierbarkeit wurde damals darauf zurückgeführt, daß das genannte Radikal sich nicht nur als Elektron-Donor, sondern auch als Elektron-Akzeptor, mithin sowohl reduktiv als oxydativ betätigen kann, also im Reaktionsverlaufe nicht nur als NH_2^+, sondern auch als NH_2^- aufzutreten vermag. Man wird somit kaum fehlgehen, diese Doppelnatur der NH_2-Gruppe auch in den Reaktionen des Chloramins aufzusuchen; dies ließe sich nun auch mit Erfolg durchführen, und es würde keinerlei zusätzlicher Annahme bedürfen, wenn nicht manche Chloramin-Reaktionen des weiteren auf eine Molform zu weisen scheinen, die neben ihrem polaren Charakter — $NH_2 \cdot Cl$ — eine unpolare Konfiguration $N\begin{matrix}H\\ \vdots\\ Cl\end{matrix}H$ vermuten läßt[5]. Demnach wären es *drei* Gestaltungen, nach denen NH_2Cl zu reagieren vermag, in kurzer Ausdrucksweise:

(I) $NH_2^+ \cdot Cl^-$ (II) $NH_2^- \cdot Cl^+$ (III) $HN\begin{matrix}H\\ \diagdown\\ \diagup\\ Cl\end{matrix}$,

Molekülbilder, die sich in der Tat ohne nennenswerte Willkür aus der Chemie des Chloramins abzeichnen lassen.

---

auf Grund von Erfahrungen in wasserfreier ätherischer Lösung, ob in wäßrigem System die *Raschig*-Synthese in der Tat über intermediär gebildetes Chloramin vor sich geht.

[4] Mh. Chem. **84**, 527 (1953); **85**, 441 (1954).

[5] Dieser letzteren Auffassung neigen insbesondere neuere Arbeiten zu: Chloramin als „imid donor" [*L. F. Audrieth* und *R. A. Rowe*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 4726 (1955); siehe auch *E. Colton*, *M. M. Jones* und *L. F. Audrieth*, ebenda **76**, 2572 (1954); *L. F. Audrieth*, *E. Colton* und *M. M. Jones*, ebenda **76**, 1428 (1954); *L. F. Audrieth* und *L. H. Diamond*, ebenda **76**, 2572, 4869 (1954); *L. H. Diamond* und *L. F. Audrieth*, ebenda **77**, 3131 (1955)].

Hält man an dieser Dreiform und ihren gegenseitigen Umsetzungen

$$NH_2^+ \cdot Cl^- \rightleftharpoons NH_2^- \cdot Cl^+ \rightleftharpoons HN : HCl$$

fest, so weist, wie vorweg angeführt sei,

$NH_3 + ClO^- \rightarrow NH_2Cl$	auf	$NH_2^- \cdot Cl^+$,[6]
Hydrolyse von NH_2Cl	„	
NH_3-Bildung im Reaktionsverlauf	„	NH_2^-,
Stickstoffentwicklung aus NH_2Cl	„	$HN : HCl$,
Hydrazinbildung	„	$NH_2^+ \cdot Cl^-$,
$NH_2Cl \rightarrow Cl_2$	„	$NH_2^- \cdot Cl^+$.

Im Sinne dieser Molformen seien im folgenden für eine Reihe von Chloramin-Reaktionen deren Mechanismen entwickelt, wobei die jeweiligen Reaktionsschritte möglichst unter Aufspaltung zu Radikalumsetzungen angeführt seien, wobei der Ioncharakter der ins Spiel tretenden Radikale deutlich hervortritt.

Bildung von Chloramin aus Ammoniak und Hypochlorit

$$ClO^- + H_2O \rightarrow HClO + OH^-$$

$$HClO \rightarrow Cl^+ + OH^-\ ^{7}$$

$$Cl^+ + NH_2^- \cdot H^+\ ^{8} \rightarrow NH_2^- \cdot Cl^+ + H^+$$

$$ClO^- + NH_3 \rightarrow^{9} NH_2Cl + OH^-\ ^{10} \qquad \text{(B)}$$

Die Reaktion, deren Gleichgewicht von *R. E. Corbett, W. S. Metcalf* und *F. G. Soper*[11] bestimmt worden ist, vollzieht sich, wie *I. Weil* und *J. C. Morris*[12] in einer sehr exakten Untersuchung gezeigt haben, bimolar, wobei je nach den Aziditätsbedingungen $[NH_3]$ bzw. $[NH_4^+]$ und $[HClO]$ bzw. $[ClO^-]$ die Komponenten der — in analytischem Sinne — jeweiligen

[6] Nach *E. C. Franklin* (The Nitrogen System of Compounds, New York: Reinhold Publishing Corp. 1935) kann NH_2Cl als unterchlorige Säure aufgefaßt werden unter Ersatz der Hydroxylgruppe durch NH_2; gemäß obiger Auffassung: $Cl^+ \cdot OH^- \rightarrow Cl^+ \cdot NH_2^-$.

[7] In Analogie etwa zu HJO.

[8] Diese etwas seltsame Schreibweise für NH_3 würde hier wie im Folgenden, wenn auch etwas zögernd, gewählt, um die Radikalumsetzungen möglichst scharf zum Ausdruck zu bringen.

[9] Die Pfeilzeichen bedeuten lediglich die Reaktionsrichtung ohne Rücksicht auf Gegenreaktionen und Gleichgewichte.

[10] H_2O-Bildung aus $H^+ + OH^-$ wird der Kürze halber nicht angeschrieben.

[11] J. Chem. Soc. London **1953**, 1927;

$$\frac{[NH_2Cl]\,[OH^-]}{]NH_3]\,[ClO^-]} = 6{,}2 \cdot 10^2 \ (15^\circ\,C);$$

siehe auch *R. Chapin*, J. Amer. Chem. Soc. **51**, 2113 (1929).

[12] J. Amer. Chem. Soc. **71**, 1664 (1949).

Partner sind; ihre Aziditätsabhängigkeit bedingt, daß die Reaktionsgeschwindigkeit von (B) mit der H^+-Ionkonzentration variiert, und zwar, wie sich leicht ergibt, ein Maximum durchläuft[13].

Hydrolyse von Chloramin[14]

Ihr Mechanismus leitet sich aus obiger Reaktionenfolge ab:

$$NH_2^- \cdot Cl^+ \rightarrow NH_2^- + Cl^+$$

---

[13] Die Berechnung — von den Autoren, wie es scheint, nicht durchgeführt — gibt für $[H^+]$ im Geschwindigkeitsmaximum:

$$[H^+]_{max.} = \sqrt{\frac{K_2}{K_1} K_w}$$

und für den Maximalwert des $[H^+]$-abhängigen bimolaren Geschwindigkeitskoeffizienten k, bezogen auf die analytischen Konzentrationen (NH_3) und (ClO^-):

$$k_{max.} = \frac{\varkappa}{\left(1 + \sqrt{\frac{K_1 K_2}{K_w}}\right)^2},$$

wo K_1, K_2, K_w die bezüglichen Dissoziationskonstanten von HClO, NH_3 und H_2O sind und $\varkappa$ der bimolare Geschwindigkeitskoeffizient ist, bezogen auf die tatsächlichen Konzentrationen $[NH_3]$ und [HClO]. $[H^+]_{max.}$ bzw. $pH_{max.}$ berechnet sich zu 8,33, $k_{max.}$ [mit [12] $\varkappa = 3{,}7 \cdot 10^{+8}$ (25° C)] zu $4{,}8 \cdot 10^6$ [(Mol/l)$^{-1}$ · Min.$^{-1}$, 25° C]. In sehr guter Übereinstimmung hierzu erhält man aus der graphischen Extrapolation (l. c., S. 1667, Fig. 1) $10^6 < k_{max.} < 10^7$ bei $8 < pH_{max.} < 9$.

Wie außerordentlich H^+-abhängig in Verfolg dieser Verhältnisse die zu Chloramin führende Umsetzung zwischen Ammoniak und Hypochlorit ist, ergibt sich aus nachfolgender, nunmehr ergänzter Tabelle (l. c., S. 1666, Tabelle III):

pH	$k \cdot 10^{-3}$	pH	$b \cdot 10^{-3}$
4,60	8,9	10,9	92
4,71	13,0	12,05	7,4
6,11	220	12,23	5,8
6,49	590	12,30	3,7
8,33	4800		

[14] Chloramin (Monochloramin) ist sowohl als Base

$$[NH_2Cl(NH_2^+ \cdot Cl^-) + H_2O \rightleftharpoons NH_3Cl^+ + OH^-;\ K_b]$$

wie als Säure (siehe auch *J. Jander*, l. c.)

$$[NH_2Cl(HCl : NH) \rightleftharpoons {}^-Cl : NH + H^+;\ K_s]$$

äußerst schwach; K_b wird zu 10^{-15} [*I. Weil* und *J. C. Morris*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 3123 (1949)] geschätzt, K_s zu 10^{-13} bis 10^{-15} [*W. L. Jolly* und *L. F. Audrieth*; siehe *E. Colton* und *M. M. Jones*, J. Chem. Education **32**, 485 (1955)].

$$NH_2^- + H^+ \rightarrow NH_3$$
$$Cl^+ + H_2O \rightarrow Cl^+ \cdot OH^- + H^+$$
$$NH_2Cl + H_2O \rightarrow^9 NH_3 + HClO.$$

Die Hydrolysekonstante ergibt sich aus den Bestimmungen von *Corbett, Metcalf* und *Soper*[11] zu $2{,}8 \cdot 10^{-10}$ (15° C).

Selbstzersetzung von Chloramin in saurer Lösung

Die Selbstzersetzung erfolgt unter Stickstoffbildung, und diese wird in Analogie zu dem entsprechenden Hydrazinmechanismus[4] letzten Endes wohl auf Zerfall von $\overset{H}{\underset{OH}{}}:N \cdot N:\overset{H}{\underset{OH}{}}$ zurückzuführen sein. Demzufolge möchte ich mich nicht der in der Literatur[5] vielfach vertretenen Auffassung anschließen, wonach es das Radikal NH sei, das *unmittelbar*, prinzipiell nach

$$3\,NH \rightarrow N_2 + NH_3,$$

zu Stickstoff reagiert. Dies würde nicht nur, der Erfahrung widersprechend[15], trimolare Kinetik dieser Selbstzersetzung bedingen, sondern auch eine Aufteilung des Stickstoffs, die doch recht unwahrscheinlich ist. Wohl aber scheint es in der Tat Molform (III)[16] zu sein, die, NH liefernd, *in einer Reihe von Schritten* — Oxydation, auf dem Wege von electron transfers, $NH \rightarrow NH^+$, Hydrolyse, Selbstassoziation, Zerfall — zu Stickstoff führt.

Da die Aufladung von NH zu NH^+ offenbar auf Kosten des Radikals NH_2^+ erfolgt, so wird man kaum fehlgehen, bei Selbstzersetzung von NH_2Cl in saurer Lösung die Quellen der

Radikalumsetzungen

$$(NH_2^+ \cdot Cl^- \rightarrow NH_2^+ + Cl^-$$
$$(HN:HCl \rightarrow NH + H^+ + Cl^-)$$
$$NH_2^+ + NH \rightarrow NH_2 + NH^+$$
$$NH_2 + NH \rightarrow NH_2^- + NH^+$$
$$NH_2^- + H^+ \rightarrow NH_3$$
$$NH^+ + H_2O \rightarrow H \cdot N \cdot OH \left(\rightarrow \frac{N_2}{2}\right) + H^+$$

[15] *M. Bodenstein*, Z. physik. Chem., Abt. A **137**, 131 (1928).

[16] Der an Form (III) haftende Mechanismus der Selbstzersetzung macht einen Reaktionsverlauf über primär gebildetes Hydroxylamin [*R. E. McCay*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1447 (1954)] wenig wahrscheinlich. Siehe *M. Bodenstein* [Z. physik. Chem., Abt. A **139**, 397 (1928)], aber immerhin auch *P. Truitt, L. M. Long* und *M. Mattison*, J. Chem. Amer. Soc. **56**, 1319 (1923); **70**, 2829 (1948).

in den *Molformen (I) und (III)* zu sehen, aus deren wechselseitiger Umsetzung sich der

Mechanismus der Selbstzersetzung in saurer Lösung

ergibt:

$$NH_2^+ \cdot Cl^- + HCl : NH \rightarrow NH_2 + NH^+ + H^+ + 2Cl^-$$

$$NH_2 + HCl : NH \rightarrow NH^+ + \underbrace{NH_2^- + H^+}_{NH_3} + Cl^-$$

$$2\,(NH^+ + H_2O \rightarrow H \cdot N \cdot OH + H^+)$$

$$2\,H \cdot N \cdot OH \rightarrow \overset{H}{OH} : N \cdot N : \overset{H}{OH} \rightarrow N_2 + 2\,H_2O$$

$$3\,NH_2Cl \rightarrow N_2 + NH_4Cl + 2\,HCl \qquad (C)^{17,18}$$

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen *M. Bodensteins*[15] führt der erste — geschwindigkeitbestimmende — Schritt

$$^{19}k_s;\quad 2\,NH_2Cl \rightarrow$$

zu bimolarer Kinetik:

$$-\frac{d(NH_2Cl)}{dt} = k_s\,[NH_2Cl]^2,$$

$$^{15}k_s = 1{,}38\ [(\text{Mol/l})^{-1} \cdot \text{min.}^{-1};\ 15°\ \text{C}].$$

Reaktion (C) wird durch Platinmohr (*W. Marckwald* und *M. Wille*[20]) und durch H^+-Ion[15, 20, 21] beschleunigt, und es ist wohl kaum zweifel-

[17] Wird die H^+-Ionkonzentration nicht durch geeignete Pufferung[15] herabgedrückt, so tritt infolge steigender Azidität eine große Reihe von Nebenreaktionen auf, die den glatten Verlauf von (C) tiefgreifend stören und zu vielerlei Nebenprodukten ($NHCl_2$, NCl_3, Cl_2, HNO_2, $H_2N_2O_2$, N_2O, N_3H) führen [*F. Raschig*, l. c., *W. Marckwald* und *M. Wille*, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 1319 (1923); *M. Bodenstein*[15], *M. Møller*, Kgl. Danske Vidensk. Selsk., math.-fysiske Medd. **12**, Nr. 16, 1 (1934); *R. A. Rowe* und *L. F. Audrieth*[5]].

[18] In geeignet alkalischer (nicht aber in ammoniakalischer!) Lösung vollzieht sich, sofern nicht Nebenvorgänge den Verlauf stören, im Wege der Neutralisation der HCl die Reaktion

$$3\,NH_2Cl + 3\,NaOH \rightarrow N_2 + NH_3 + 3\,NaCl + 3\,H_2O \qquad (C')$$

[*J. Kleinberg, M. Tecotzky* und *L. F. Audrieth*, J. anal. Chem. **26**, 1388 (1954)], wobei die NH_3-Bildung aus NH_2^- in Konkurrenz steht mit dem Neutralisationsvorgang, oder vielleicht die Umsetzung statthat:

$$NH_2^- + H_2O \rightarrow NH_3 + OH^-.$$

[19] Der Index *s* weise auf die Kinetik in saurer Lösung.

[20] L. c., siehe Anm. 17.

[21] Siehe Anm. 32.

haft, daß diese letztere Beschleunigung in (salz)-saurer Lösung eine weitere Katalyse[32] verdeckt, die analog jener ist, die bei

Zersetzung von Chloramin in ammoniakalischer Lösung

unter Umständen[22] eine bedeutsame Rolle spielt; im übrigen wird auch diese so lange verborgen (oder nahezu verborgen[23]) bleiben müssen, als die Stöchiometrie von (C) praktisch gewahrt ist. solange also der Verlauf in ammoniakalischer Lösung zur gleichen Stöchiometrie

$$3\,NH_2Cl + 2\,NH_3 \rightarrow N_2 + 3\,NH_4Cl \qquad (C'')$$

führt, wie der in (salz)saurer Lösung; dies ist in *schwach ammoniakalischer* Lösung innerhalb eines erheblichen Bereiches der Fall.

Trotz dieser innerlichen Formgleichheit der Bruttoreaktionen (C) und (C'') zeigt die Kinetik der Selbstzersetzung in ammoniakalischer Lösung, also die Kinetik von (C''), ein wesentlich anderes Bild: sie verläuft mit einer Geschwindigkeit nicht, wie in saurer Lösung[15, 17], proportional dem Quadrate der Chloraminkonzentration, sondern *(M. Bodenstein*[23]*)* proportional den Konzentrationen an Chloramin und *Ammoniak*:

$$-\frac{d(NH_2Cl)}{dt} = {}^{24}k_a\,[NH_2Cl]\,[NH_3],$$

sie erfolgt also keineswegs einfach im Sinne der Neutralisation entstehender Salzsäure durch NH_3, vielmehr *tritt NH_3 geschwindigkeitbestimmend in die Reaktionenfolge ein.* Dann ist es offenbar *Form* (I), die mit NH_3 ($NH_2^- \cdot H^+$)[8] reagiert, während die Quelle der weiteren Radikalumsetzungen, die zu N_2 führen, wieder *Form (III)* ist, aber in Umsetzung nicht mit Form (I), sondern mit dem primären Reaktionszwischenprodukt $NH_2^+ \cdot NH_2^-$. Diese Reaktionsweise führt zum

Mechanismus der Zersetzung von Chloramin in schwach ammoniakalischer Lösung,

das heißt der Zersetzung in ammoniakalischer Lösung, solange diese zur Bruttoreaktion (C'') führt:

$$k_a;\ NH_2^+ \cdot Cl^- + NH_2^- \cdot H^+\ {}^{8} \rightarrow NH_2^+ \cdot NH_2^- + H^+ + Cl^-$$

---

[22] In der Technik der *Raschig*schen Synthese (siehe weiter unten).

[23] So lange die Stöchiometrie (C) bzw. (C'') gewahrt ist, bedeutet dies, daß die Konzentration des primären Zwischenstoffes Hydrazin geringfügig genug ist, um einer allfälligen katalytischen Beschleunigung der an Hydrazin gekoppelten — an sich katalysierbaren (siehe weiter unten) — Folgereaktion praktisch keinen Raum zu gewähren; *M. Bodenstein* [Z. physik. Chem., Abt. A **139**, 397 (1928)] hat dies denn auch in der Tat festgestellt.

[24] Der Index *a* weise auf die Kinetik in schwach ammoniakalischer Lösung.

$$\left.\begin{array}{l} \gamma;\ NH_2^+ \cdot NH_2^- + HCl : NH \rightarrow NH^+ + NH_2 + \underbrace{NH_2^- + H^+}_{NH_3{}^{25}} + Cl^- \\ NH_2 + HCl : NH \rightarrow NH^+ + \underbrace{NH_2^- + H^+}_{NH_3} + Cl^- \\ 2\,(NH^+ + H_2O \rightarrow H \cdot N \cdot OH + H^+) \\ 2\,H \cdot N \cdot OH \rightarrow \overset{H}{\underset{OH}{}} : N \cdot N : \overset{H}{\underset{OH}{}} \rightarrow N_2 + 2\,H_2O \\ 3\,(NH_3 + H^+ \rightarrow NH_4^+) \end{array}\right\} (D)$$

$$3\,NH_2Cl + 2\,NH_3 \,^{26} \rightarrow N_2 + 3\,NH_4Cl \qquad (C'')$$

Die Schritte unter Ausschluß des ersten — k_a — Schrittes und unter Ersatz des Faktors 3 im letzten Schritt durch 2 vereinigen sich zu der vieldiskutierten *Zerfallreaktion*

$$N_2H_4 + 2\,NH_2Cl \rightarrow N_2 + 2\,NH_4Cl \qquad (D)$$

und beinhalten deren *Mechanismus*.

Zu

Synthese von Hydrazin

wird nun aber diese ammoniakalische Zersetzung von Chloramin dann zu führen vermögen, wenn die bei ihrem Ablauf auftretende Zwischenverbindung Hydrazin *ihrem Zerfall nach* (D) *entgeht und Endprodukt* wird:

$$NH_2^+ \cdot Cl^- + NH_2^- \cdot H^{+8} \rightarrow NH_2^+ \cdot NH_2^- + H^+ + Cl^-, \qquad (A)$$

beziehungsweise unter Zusatz von Lauge:

$$NH_2Cl + NH_3 + OH^- \rightarrow N_2H_4 + Cl^- + H_2O. \qquad (A')$$

Wie schon *Raschig*[1] fand, und wie sich industriell in hohem Maße bewährte, wird die Ausbeute an Hydrazin *in Gegenwart von Alkali* wesentlich erhöht; dies läge durchaus im Sinne des

Mechanismus der *Raschig*-Synthese,

sofern diesem die detailliertere Fassung gegeben würde[27]:

$$NH_3 \rightleftharpoons NH_2^- + H^+$$

$$NH_2^- + NH_2^+ \cdot Cl^- \rightarrow NH_2^+ \cdot NH_2^- + Cl^-.$$

---

[25] Siehe auch den letzten Passus in Anm. 18.

[26] Da (C) + 2 NH_3 = (C''), so erkennt man, daß — zumindest in gewissen Reaktionsbereichen — zwei verschiedene Wege zu gleichen Reaktionsprodukten führen.

[27] Es sei der Hinweis nicht unterlassen, daß obige zur Diskussion gestellte Formulierung, die über die bildliche Darstellung $NH_2^- \cdot H^{+8}$ weit hinaus-

Diese Reaktionenfolge würde auch den in entgegengesetzter Richtung gelegenen, bisher kaum angemessen diskutierten Befund[5] deuten, wonach Ammonsalze ($(NH_4)_2SO_4$) die Ausbeute an Hydrazin erniedrigen: NH_4^+-Ion drückt die OH^--Ionkonzentration in NH_3 herab, erhöht dadurch die H^+-Ionkonzentration und erniedrigt die Konzentration des NH_2^--Radikals. Besteht dieser Mechanismus in der Tat zu Recht, so würde die Geschwindigkeitsgleichung für den ersten — k_a — Schritt vervollständigt lauten:

$$-\frac{d(NH_2Cl)}{dt} = k_a^* \frac{[NH_2Cl]\,[NH_3]}{[H^+]} = k_a^{*\prime}\,[NH_2Cl]\,[NH_3]\,[OH^-].$$

Von dieser OH^--Wirksamkeit abgesehen, bzw. bei konstanter Laugekonzentration ist — als Zwischenverbindung — die Konzentration von Hydrazin ($[N_2H_4]_\sigma$) bei stationärer (σ) Einstellung zwischen Bildung und Verbrauch:

$$[N_2H_4]_\sigma = \frac{k_a\,[NH_2^+ \cdot Cl^-]\,[NH_3]}{\gamma\,[HCl:NH]},$$

oder im Hinblick auf das Gleichgewicht (K) zwischen den beiden Formen (I) und (III) von NH_2Cl:

$$[N_2H_4]_\sigma = \frac{k_a}{\gamma} K\,[NH_3] = \bar{k}_a\,[NH_3]^{28},$$

sie ist also lediglich abhängig von der NH_3-Konzentration. Mit steigendem Ammoniakgehalt wird sich mithin die (stationäre) Hydrazinkonzentration

---

geht, gewiß eigenartig ist. Man könnte wohl die Wirksamkeit von OH^--Ion auch als katalytische betrachten: Schaffung eines zu $NH_2Cl + NH_3$ parallelen, über NH_2OH vor sich gehenden Umsatzes, „unendlich schnell" gefolgt von $NH_2OH + NH_3$. Dies gäbe die Kinetik:

$$-\frac{d(NH_2Cl)}{dt} = [NH_2Cl]\,\{\lambda_1\,[NH_3] + \lambda_2\,[OH^-]\},$$

die experimentell zu prüfen wäre; wie aber ist dann der die Ausbeute erniedrigende Einfluß von NH_4^+-Ion zu deuten? Die Annahme, daß NH_3 stets über OH^- reagiert, stände in Widerspruch zu der von *Bodenstein* [Z. physik. Chem., Abt. A **139**, 397 (1928)] so gut wie sicher gestellten Kinetik der Hydrazinbildung. Bei allzu hohem Gehalt an Alkali soll ein Rückgang der Ausbeute an Hydrazin stattfinden [*R. S. Drago* mit *H. H. Sisler*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 3191 (1955)], was vielleicht auf Wirkungsweise hoher ionaler Konzentration zurückgeführt werden könnte.

[28] Man erkennt, daß diese theoretischen Überlegungen das technische *Raschig*-Verfahren zunächst insofern nicht uumittelbar berühren, als Bildung und Zersetzung von Hydrazin auseinandergehalten sind, doch dürften aus ihnen gewisse wesentliche Züge des Verfahrens leicht abgeleitet werden können[2, 5].

anreichern, *bei gewaltigem Überschuß von NH_3 über NH_2Cl* (und in der Wärme) bis zu technisch brauchbarem Gehalt —, sofern nicht der Betrag des Geschwindigkeitskoeffizienten γ, der bei hinreichend schwachem NH_3-Gehalt [Stöchiometrie (C′)] praktisch unmaßgeblich[29] ist, *solcher Anreicherung eine — recht niedrige — Grenze setzt.*

Hier nun setzt *Raschigs* Verfahren ein. Diesem unermüdlichen Forscher ist die Erkenntnis zu danken — in der Sprache unserer heutigen Anschauungen[30] —, daß der im allgemeinen zutage tretende Geschwindigkeitskoeffizient γ nicht der „reine" Geschwindigkeitskoeffizient der N_2H_4-NH_2Cl-Reaktion ist, sondern der *katalysierte* — katalysiert durch mehrerer Oxydationsstufen fähige Metallionen (z. B. Cu^{2+}-Ion), und daß durch Zusatz von Gelatine oder gelatineähnlichen Stoffen, von Leim, Albumin, Kasein, Dextrin, Zuckerarten usw.[31], diese Katalyse gehemmt oder sogar praktisch ausgeschaltet werden kann, γ also wesentlich verkleinert bzw. auf den tatsächlichen (hinreichend niedrigen) Betrag des „reinen" Geschwindigkeitskoeffizienten der N_2H_4-NH_2Cl-Reaktion zurückgeführt werden kann. Wir wissen heute, daß die Wirkungsweise aller dieser als Inhibitoren des Hydrazin-Chloramin-Zerfalles in Stickstoff und Salmiak fungierenden Zusätze in „Unschädlichmachung" katalysierender Metallionspuren (in Konzentrationen der Größenordnung 10^{-6}) besteht, in deren Ausfällung, Komplexbildung usw., und daß peinliche — technisch allerdings nicht oder kaum durchführbare — Freihaltung[32] aller Lösungsbestandteile von solchen Verunreinigungen denselben günstigen Effekt hat wie solche Zusätze. Daß *Raschig* vor einem halben Jahrhundert in diesen Zusätzen das Mittel fand, das im wechselseitigen Spiel mannigfacher widriger Reaktionen die Hydrazinausbeute — fallweise unter Modifikation des ursprünglichen Verfahrens — schließlich bis zur Höhe technisch befriedigenden Niveaus brachte, ist wohl als eine Leistung besonderer Art zu bezeichnen.

---

[29] Siehe Anm. 23.

[30] Die ursprüngliche Absicht *Raschigs* war, nach Zusätzen zu suchen, die die Viskosität der Lösung derart erhöhen, daß es zu Stickstoffbildung, also zu Hydrazinzersetzung nicht zu kommen vermag, wodurch die Ausbeute notwendig steigen müßte; dieser kühne, wenn auch falsche Schluß führte zum Ziele. Die gleiche Ansicht hat sich merkwürdigerweise lange erhalten [siehe z. B. *R. W. Moncrieff*, Manuf. Chemist **18**, 177 (1947)].

[31] Der geeigneten Auswahl solcher „Metalldesaktivatoren" galten vielfache Bemühungen; siehe aus der älteren Literatur etwa *R. A. Joyner* [J. Chem. Soc. London **123**, 1114 (1928)], aus neuerer Zeit *P. Pfeiffer* und *H. Simons* [Chem. Ber. **80**, 127 (1947)], *L. F. Audrieth* und *P. H. Moor* [Ind. Eng. Chem. **43**, 1774 (1951)], *J. D'Ans* und *J. Mattner*, [Angew. Chem. **64**, 448 (1952)], *M. M. Jones, L. F. Audrieth* und *E. Colton* [J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2701 (1955)], *R. W. Sanfter, M. M. Jones* und *L. F. Audrieth* [Ind. Eng. Chem. **47**, 1203 (1955)].

[32] *M. Bodenstein*, Z. physik. Chem., Abt. A **139**, 397 (1928).

Was nun aber den

Mechanismus der Metallionkatalyse der Hydrazin-Chloramin-Reaktion

betrifft, so dürfte es kaum zweifelhaft sein, daß *electron transfer-Katalyse* jener Schritte (oder eines jener Schritte) vorliegt, an deren (an dessen) Verlauf die Hydrazin-Chloramin-Reaktion gebunden ist (siehe S. 171), und deren (dessen) unkatalysierte Geschwindigkeit offenbar hinreichend geringfügig ist, um es zu dieser technisch abträglichen Folgereaktion praktisch nicht (oder kaum) kommen zu lassen: es ist die Ausschaltung dieser Katalyse, die zu technischer Ausbeute an Hydrazin führt:

$$\mathrm{HCl:NH} + \mathrm{Cu^{2+}} \rightarrow \mathrm{NH^+} + \mathrm{Cu^+} + \mathrm{H^+} + \mathrm{Cl'}$$

$$\mathrm{NH_2^+ \cdot NH_2^-} + \mathrm{Cu^+} \rightarrow \mathrm{NH_2} + \mathrm{NH_2^-} + \mathrm{Cu^{2+}}$$

$$\mathrm{N_2H_4} + \mathrm{NH_2Cl} \rightarrow \mathrm{NH^+} + \mathrm{NH_2} + \mathrm{NH_3} + \mathrm{Cl^-}.$$ [33]

$$\mathrm{HCl:NH} + \mathrm{Cu^{2+}} \rightarrow \mathrm{NH^+} + \mathrm{Cu^+} + \mathrm{H^+} + \mathrm{Cl^-}$$

$$\mathrm{NH_2} + \mathrm{Cu^+} \rightarrow \mathrm{Cu^{2+}} + \mathrm{NH_2^-}$$

$$\mathrm{NH_2} + \mathrm{NH_2Cl} \rightarrow \mathrm{NH^+} + \mathrm{NH_3} + \mathrm{Cl^-}.$$

In Kürze sollen schließlich noch

Mechanismen von $\mathrm{NH_2Cl} \rightarrow \mathrm{Cl_2}$-Reaktionen[34]

verzeichnet werden.

In konzentrierter wäßriger Lösung von Chloramin kommt es unter Umständen zur Reaktion

$$4\,\mathrm{NH_2Cl} \rightarrow \mathrm{Cl_2} + \mathrm{N_2} + 2\,\mathrm{NH_4Cl} \qquad \text{(E)}$$

mit dem Mechanismus

$$\mathrm{NH_2^+ \cdot Cl^-} + \mathrm{NH_2^- \cdot Cl^+} \rightarrow \mathrm{NH_2^+ \cdot NH_2^-} + \mathrm{Cl_2}$$

$$\mathrm{N_2H_4} + 2\,\mathrm{NH_2Cl} \rightarrow \mathrm{N_2} + 2\,\mathrm{NH_4Cl}. \qquad \text{(D)}$$

[33] Die entsprechende Reaktion in saurer Lösung dürfte in analoger Weise durch Metallion katalysiert werden können, doch scheint, wie oben erwähnt, ein solcher Vorgang hier durch die $\mathrm{H^+}$-Ionkatalyse[15, 17] verdeckt zu werden. Der Mechanismus dieser letzteren könnte vielleicht in Anlagerung und Polarisation gelegen sein; siehe etwa auch Mh. Chem. **84**, 644 (1953) und über Platinkatalyse (offenbar derselben Reaktion) ebenda **86**, 190 (1955).

[34] Siehe Anm. 17; auf primär entwickeltes Chlor ist im Zuge von Chloraminreaktionen Chloratbildung zurückzuführen.

Auch bei Selbstzersetzung von Chloramin in saurer Lösung kann bei ansteigender HCl-Konzentration Chlorentwicklung auftreten[35]:

$$\begin{aligned} NH_2^- \cdot Cl^+ + Cl^- &\rightarrow NH_2^- + Cl_2 \\ NH_2^- + H^+ &\rightarrow NH_3 \\ \hline NH_2Cl + HCl &\rightarrow Cl_2 + NH_3(NH_4Cl). \end{aligned} \qquad (F)$$

[35] Siehe Anm. 17, insbesondere auch in bezug auf gelegentliches Auftreten von NCl_3.

Zur Thermodynamik binärer Mischungen von Komponenten annähernd gleichen Molvolumens

II. Totaldrucke und Aktivitätskoeffizienten der Systeme: 1,2,4-Trichlorbenzol—n-Hexan, Triäthylamin—Mesitylen, Brombenzol—Cyclohexan

Von

A. Neckel und **F. Kohler***

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

Mit 6 Abbildungen

(Eingelangt am 23. November 1955)

Im Rahmen unseres Arbeitsprogrammes, das dem Studium der thermodynamischen Eigenschaften solcher binärer Mischungen gewidmet ist, die in genügender Näherung als regulär angesehen werden können, wurden für drei Systeme mit je einem schwerflüchtigen Bestandteil die Totaldrucke bei drei Temperaturen gemessen. Aus den Totaldrucken wurden durch numerische Integration der *Duhem-Margules*-Gleichung nach der Methode von *Runge-Kutta* sowie durch ein anderes, einfaches Näherungsverfahren die Aktivitätskoeffizienten der Komponenten berechnet.

I. Einleitung

Wie in der Einleitung zur ersten Arbeit[1] dieser Reihe bereits ausführlich dargelegt wurde, ist es das Ziel unseres Arbeitsprogrammes, die thermodynamischen Eigenschaften dreier, nach besonderen Gesichtspunkten ausgewählter Systeme möglichst genau zu messen. Vom theoretischen Standpunkt aus sind die Systeme so gewählt worden, daß sie wenigstens einigermaßen dem *regulären* bzw. *streng regulären Modell* entsprechen. Vom experimentellen Standpunkt aus war wichtig, daß

* Gegenwärtige Adresse: University of North-Carolina, Chapel Hill, U. S. A.

[1] *F. Kohler* und *E. Rott*, Mh. Chem. **85**, 703 (1954).

jeweils ein Bestandteil relativ schwer flüchtig ist. Besondere Aufmerksamkeit wurde den Grenzgebieten großer Verdünnung der flüchtigen Komponente gewidmet, da in einer früheren Arbeit[2] hier ein von den bisher bekannten Theorien abweichendes Verhalten gefunden wurde.

In dieser Veröffentlichung berichten wir über die Totaldruckmessungen und die Berechnung der Aktivitätskoeffizienten folgender Systeme:

I. 1,2,4-Trichlorbenzol-(1)—n-Hexan bei 10° C, 20° C und 30° C.
II. Triäthylamin-(1)—Mesitylen bei 20° C, 30° C und 40° C.
III. Brombenzol-(1)—Cyclohexan bei 15° C, 25° C und 35° C.

II. Experimentelle Methodik

Für die Dampfdruckmessungen wurde eine statische Meßmethode gewählt. Die benützte Apparatur entspricht der von *H. Tschamler* und *F. Kohler*[3] am hiesigen Institut entwickelten. Der Druck wurde direkt mit einem Quecksilbermanometer oder mit Hilfe *Huygens*scher Übersetzungsmanometer gemessen. Angaben über apparative Einzelheiten finden sich bei [2, 3, 4].

1. Entgasen der Substanzen

Von außerordentlicher Bedeutung ist die völlige Gasfreiheit der verwendeten Substanzen. Wir benützten ein zuerst von *A. Smits* und Mitarbeitern[5] angewandtes Verfahren, das sich als überaus wirkungsvoll erwiesen hatte. Nach mehrmaligem Erstarrenlassen und Auftauen der Substanz unter gleichzeitigem Abpumpen des Dampfes wurden etwa zwei Drittel der zu entgasenden Flüssigkeit langsam unter Rühren und bei ständiger Erneuerung der Oberfläche in ein abzuschmelzendes Gefäß überdestilliert. Die gelösten Gase sind in den überdestillierten Anteilen enthalten, während der Rückstand gasfrei ist. Das Ergebnis der Entgasung wird unmittelbar überprüft, indem man einen kleinen Teil der bereits als gasfrei angesehenen Flüssigkeit in ein kleines angeschlossenes Kölbchen destilliert und mit Hilfe eines Differentialmanometers prüft, ob das Destillat und die als entgast angesehene Flüssigkeit gleichen Dampfdruck besitzen. Die Gleichheit der Dampfdrucke ist nicht nur ein Kriterium für Gasfreiheit, sondern auch für den Reinheitsgrad der verwendeten Substanzen. Denn eine nach kurzer Kommunikation der Dampfräume des Destillats und des Flüssigkeitsrestes auftretende Druckdifferenz beruht im wesentlichen auf Verunreinigungen. Hat die Überprüfung Reinheit und Gasfreiheit der Substanz ergeben, so wird sie in ein Vorratsgefäß überdestilliert, das durch ein Stockventil abgeschlossen wird.

Sehr schwerflüchtige Substanzen wurden direkt in das Meßgefäß eingefüllt, unter ständigem Rühren entgast und anschließend im Vakuum stehengelassen.

---

[2] *L. Ebert, H. Tschamler* und *F. Kohler*, Mh. Chem. **82**, 63 (1951).
[3] *H. Tschamler* und *F. Kohler*, Mh. Chem. **81**, 465 (1950).
[4] *A. Neckel*, Dissertation Universität Wien (1954).
[5] *A. Smits* und Mitarb., Z. physik. Chem., Abt. A **155**, 143 (1931).

2. *Herstellen der Mischungen*

Flüchtige Komponenten wurden aus Vorratsgefäßen, in denen sie gasfrei aufbewahrt wurden, in das Meßgefäß eindestilliert. Sehr schwerflüchtige Substanzen wurden direkt in das Meßgefäß eingefüllt und, wie oben beschrieben, entgast. Die flüchtige Komponente wird dann aus dem Vorratsgefäß hinzudestilliert.

3. *Dampfdruckmessung*

Zur Evakuierung diente eine zweistufige Quecksilberdampfstrahlpumpe (Betriebsvakuum etwa $5 \cdot 10^{-4}$ Torr). Zur Druckmessung innerhalb des Bereiches von 0 bis 760 Torr wurde ein geschlossenes Hg-Manometer verwendet. Bei geringeren Drucken benützten wir zwei *Huygens*sche Übersetzungsmanometer. Und zwar eines (I) mit einem Übersetzungsfaktor $\left(\frac{\Delta p}{\Delta h}\right)$ von 0,1180 bei 25° C für den Bereich von 0 bis 50 Torr und ein zweites (II) mit einem Übersetzungsfaktor von 0,2562 bei 20° C und bei der Marke Null. Das Übersetzungsverhältnis des Manometers II zeigte eine geringe lineare Abhängigkeit von der Höhe der Kapillare. Es wurde im Druckbereich von 30 bis 170 Torr verwendet. Das Übersetzungsverhältnis war sowohl durch sorgfältige Eichung gegen ein Hg-Vergleichsmanometer, als auch durch Vergleich der beiden Manometer gegeneinander bestimmt worden.

Während der Arbeiten mit diesen Manometern ergab es sich, daß in den geschlossenen Schenkeln Spuren von Luft bzw. Wasserdampf auftraten, die nach dem Abschmelzen noch aus dem Öl oder der Glaswand entbunden worden waren. Sie führten zu einer Zunahme des Übersetzungsverhältnisses mit der Höhe der Kapillare. Aus diesem Grunde sind wir dazu übergegangen, die Kapillaren der Übersetzungsmanometer oben zu öffnen und mit einer Hg-Dampfstrahlpumpe zu verbinden. Während der gesamten Messung wurde nun ständig gepumpt. Das bedeutet, daß wir es nun mit einem Differentialübersetzungsmanometer gegen den Druck der Hg-Dampfstrahlpumpe zu tun haben.

4. *Konzentrationsbestimmung*

Die Konzentrationsbestimmung erfolgte durch Messung des Brechungsindex nach beendeter Dampfdruckmessung mit Hilfe eines *Pulfrich*-Refraktometers (Zeiß) mit Eintauchthermostat (Na-Dampflampe, $\lambda = 5890$ Å). Sowohl die Entnahme der Mischung aus der Dampfdruckapparatur als auch die Messung des Brechungsindex erfolgten bei 20° C. Die Konzentration wurde aus dem gemessenen Brechungsindex auf folgende Weise berechnet: Aus einer Eichkurve wurde die dem betreffenden Brechungsindex entsprechende Konzentration entnommen und aus einem zweiten Diagramm die dieser Konzentration entsprechende Abweichung vom Additivwert abgelesen. Dieser Betrag wird je nach seinem Vorzeichen zu dem gemessenen Brechungsindex addiert bzw. subtrahiert und somit der Additivwert erhalten und daraus leicht nach der Beziehung

$$n_{Mi} = x_1 \cdot n_1 + (1 - x_1) \cdot n_2$$

die Konzentration x_1 berechnet.

Die so bestimmte Konzentration entspricht, von etwaigen Verdampfungsverlusten während der Entnahme und der refraktometrischen Messung abgesehen, der der Mischung innerhalb des Meßgefäßes bei 20° C. Bei anderen Temperaturen wird jedoch infolge der verschiedenen Flüchtigkeit der Kompo-

nenten die Konzentration von der bei 20° C gemessenen verschieden sein. Diese Konzentrationsänderung kann bei Kenntnis der Partialdrucke, des Flüssigkeits- und des Dampfvolumens berechnet werden. Zu diesem Zwecke wurde der dem Dampf in den einzelnen Apparaturteilen zur Verfügung stehende Raum ausgemessen. Um das jeweilige Flüssigkeitsvolumen bestimmen zu können, wurde an dem Meßgefäß eine Kalibrierung angebracht.

Die Zahl der Mole der Komponente i (n_i) in der Gasphase bei der Temperatur T_1 ist gegeben durch die Beziehung

$$(n_i)_{T_1} = b \cdot \frac{p_i}{R \cdot T_1}.$$

b Volumen des Dampfraumes,
p_i Partialdruck der Komponente i,
R Gaskonstante.

Die bei Erwärmung der Mischung auf die Temperatur T_2 verdampfte Anzahl der Mole der Komponente i ist dann gegeben durch

$$(n_i)_{T_2} - (n_i)_{T_1}.$$

Bei Kenntnis des Volumens der flüssigen Mischung kann daraus die Konzentrationsänderung berechnet werden.

III. Fehlerquellen und Meßgenauigkeit

a) Bei der Prüfung der Reinstoffe auf Verunreinigungen und Gashaltigkeit wurden Dampfdruckdifferenzen kleiner als 0,2 mm in Kauf genommen. Der dadurch bedingte Fehler wird mit maximal 0,4 Torr angesetzt.

b) Auf Grund der Reproduzierbarkeit der Eichmessungen wird die Unsicherheit im Übersetzungsverhältnis der *Huygens*-Manometer auf maximal 0,15% geschätzt.

c) Die trotz dauerndem Abpumpen eventuell noch in der Manometerkapillare vorhandenen geringen Gasreste bewirken sicher keinen größeren Fehler als 0,05 Torr.

d) Bei Verwendung des normalen Hg-Manometers ragt bei höheren Drucken ein Teil des Hg-Fadens über die Wasseroberfläche des Thermostaten hinaus. Bei der größten bei den Messungen aufgetretenen Differenz zwischen Raumtemperatur und Temperatur des Thermostaten beträgt bei einem Druck von 200 Torr der dadurch bedingte Fehler maximal 0,15%.

e) Die Ablesegenauigkeit am geeichten Thermometer und die Temperaturschwankungen des Thermostaten von maximal $\pm$ 0,02° (bei höheren Temperaturen) bedingen bei einer Substanz mit normaler Verdampfungswärme einen Fehler von $\pm$ 0,1%.

f) Die Reproduzierbarkeit der Kathetometerablesungen lag innerhalb $\pm$ 0,03 mm. Dies entspricht bei Verwendung des Übersetzungsmanometers I einer Unsicherheit im Dampfdruck von $\pm$ 0,006 Torr, bei Verwendung des Manometers II einem Fehler von $\pm$ 0,012 Torr.

g) Der Fehler der Konzentrationsbestimmung hängt von der Differenz der Brechungsindizes der beiden reinen Komponenten ab und wird bei jedem System gesondert angeführt werden.

h) Der Fehler, der durch ein eventuelles Hängenbleiben des Hg-Manometers auftreten kann, wird auf maximal 0,1 Torr geschätzt.

Demnach beträgt die *absolute* Meßunsicherheit:

Punkt	Übersetzungsmanometer bei $P = 50$ Torr	Übersetzungsmanometer bei $P = 150$ Torr	*Hg*-Manometer bei $P = 150$ Torr
a	± 0,40 Torr	± 0,40 Torr	± 0,40 Torr
b	± 0,08 „	± 0,08 „	—
c	± 0,05 „	± 0,05 „	—
d	—	—	± 0,23 Torr
e	± 0,05 Torr	± 0,15 Torr	± 0,15 „
f	± 0,01 „	± 0,01 „	± 0,05 „
g	± 0,15 „	± 0,15 „	± 0,15 „
h	—	—	± 0,10 „
	Maximaler Fehler: ± 0,74 Torr (das heißt ± 1,50%)	± 0,84 Torr (das heißt ± 0,56%)	± 1,08 Torr (das heißt ± 0,72%)

Die *relative* Meßgenauigkeit beträgt dagegen:

Punkt	Übersetzungsmanometer bei $P = 50$ Torr	*Hg*-Manometer bei $P = 150$ Torr
e	± 0,05 Torr	± 0,15 Torr
f	± 0,01 „	± 0,05 „
g	± 0,15 „	± 0,15 „
h	—	± 0,10 „
	Maximaler Fehler: ± 0,21 Torr	± 0,45 Torr

Diese Werte stimmen mit der Streuung der einzelnen Meßpunkte überein.

IV. Versuchsergebnisse

Das System 1,2,4-Trichlorbenzol-(1)—n-Hexan

n-Hexan wurde, ausgehend von n-Butylalkohol über Butylbromid, durch Überführen in die entsprechende *Grignard*-Verbindung und Umsetzung mit Diäthylsulfat in Äther hergestellt. Durch abwechselnde fraktionierte Destillation (Sdp. 68,3 bis 68,4) und Kristallisation wurde es gereinigt und über Natriumdraht aufbewahrt.

Das von der BASF gelieferte 1,2,4-Trichlorbenzol war im Vak. destilliert (Sdp. 94,5 bis 94,8° C/15 mm) und fraktioniert kristallisiert worden (Schmp. 16,7° C).

Eichmessungen der Brechungsindizes zur Konzentrationsbestimmung

x_2	n_D^{20}	x_2	n_D^{20}
1,0000	1,37470	0,2892	1,51702
0,7915	1,41707	0,2400	1,52654
0,7035	1,43492	0,1937	1,53526
0,6890	1,43805	0,0725	1,55762
0,5874	1,45864	0,0000	1,57159
0,3885	1,49767		

Die Konzentrationen wurden mit Hilfe der Molgewichte $M_2 = 86{,}17$, $M_1 = 181{,}45$ berechnet.

Fehler in der Konzentrationsbestimmung:

Einem Fehler von $\pm$ 1 Minute in der Refraktometerablesung entspricht ein Fehler von $\pm$ 0.00009 in n_D und ein Fehler von $\pm$ 0,0005 in x.

Dampfdrucke der Mischungen

x_1	x_2	$P_{10°\,C}$	$P_{20°\,C}$	$P_{30°\,C}$
0,000	1,000	75,10	120,30	185,90
0,155	0,845	65,20	103,83	162,00
0,376	0,624	54,82	86,91	134,40
0,475	0,525	51,82	81,67	125,70
0,523	0,477	50,02	78,64	118,80
0,672	0,328	41,64	64,34	97,00
0,777	0,223	33,37	51,17	76,77
0,835	0,165	28,87	43,37	63,84
0,883	0,117	23,13	35,05	50,59
0,8975	0,1025	21,01	31,03	46,50
0,9150	0,0850	18,30	27,33	39,84
0,9335	0,0665	14,72	22,44	33,55
0,9360	0,0640	14,00	21,25	32,16
0,9495	0,0505	11,39	17,52	26,16
0,9560	0,0440	10,00	15,34	22,89
0,9710	0,0290	6,81	10,65	15,68
0,9755	0,0245	5,83	9,12	13,24
0,9843	0,0157	3,89	6,05	8,85
1,0000	0,0000	0,27	0,47	0,82

Das System Triäthylamin-(1)—Mesitylen

Das verwendete Triäthylamin war von der Österr. Stickstoffwerke A. G. geliefert worden. Es wurde einmal bei Atmosphärendruck (Sdp. 88,8 bis 89,0° C) und zweimal im Vak. fraktioniert destilliert und über Kaliumhydroxyd aufbewahrt.

Das Mesitylen war von der BASF bezogen und nach dreimaliger fraktionierter Vakuumdestillation (Sdp. 70,8 bis 70,9° C/32 Torr) über Kalziumchlorid aufbewahrt worden.

Eichkurve der Brechungsindizes

x_1	n_D^{20}	x_1	n_D^{20}
0,0000	1,49720	0,5986	1,43996
0,0998	1,48774	0,6901	1,43103
0,1996	1,47831	0,7994	1,42018
0,2989	1,46886	0,8897	1,41011
0,3992	1,45920	1,0000	1,40030
0,4990	1,44981		

Fehler in der Konzentrationsbestimmung:

Einem Fehler von $\pm$ 1 Minute in der Refraktometerablesung entspricht ein Fehler von $\pm$ 0,00010 in n_D und ein Fehler von 0,001 in x.

Die gemessenen Dampfdrucke der Mischungen

20° C		30° C		40° C	
x_1	P	x_1	P	x_1	P
0,0000	2,24	0,0000	4,11	0,0000	7,43
0,0392	4,53	0,0389	7,65	0,0386	12,62
0,0594	5,70	0,0590	9,51	0,0586	15,51
0,0837	7,08	0,0831	11,81	0,0826	18,88
0,1122	8,61	0,1115	14,35	0,1108	22,84
0,1406	10,14	0,1398	16,72	0,1390	26,45
0,1863	12,92	0,1853	20,88	0,1844	32,68
0,2007	13,60	0,1997	22,04	0,1986	34,53
0,2455	15,85	0,2444	25,81	0,2432	40,10
0,2704	17,13	0,2684	27,56	0,2666	42,45
0,3192	19,83	0,3180	31,79	0,3167	48,87
0,4284	25,21	0,4273	40,59	0,4256	62,95
0,4415	25,44	0,4406	41,13	0,4397	64,05
0,5543	30,27	0,5536	50,01	0,5530	77,26
0,7706	41,32	0,7698	66,66	0,7689	103,05
0,8419	44,68	0,8413	72,67	0,8405	111,96
1,0000	52,43	1,0000	84,74	1,0000	130,85

Das System Brombenzol-(1)—Cyclohexan

Das uns von der BASF zur Verfügung gestellte Cyclohexan wurde zweimal fraktioniert destilliert (Sdp. 80,4 bis 80,6° C) und über Natrium aufbewahrt.

Brombenzol, das uns ebenfalls von der BASF zur Verfügung gestellt worden war, ist zweimal im Vak. fraktioniert destilliert worden (Sdp. 74,4° bis 74,6° C/50 mm).

Eichkurve der Brechungsindizes

x_2	n_D^{20}	x_2	n_D^{20}
0,0000	1,55988	0,5910	1,47829
0,0289	1,55579	0,6889	1,46549
0,1087	1,54459	0,7940	1,45187
0,1907	1,53300	0,8761	1,44145
0,3046	1,51714	0,9373	1,43487
0,3950	1,50475	1,0000	1,42620
0,4738	1,49329		

Fehler in der Konzentrationsbestimmung:
Einem Fehler von $\pm$ 1 Minute in der Refraktometerablesung entspricht ein Fehler von $\pm$ 0,00008 in n_D und ein Fehler von 0,0007 in x.

Die gemessenen Dampfdrucke der Mischungen

15° C		25° C		35° C	
x_2	P	x_2	P	x_2	P
0,0000	2,31	0,0000	4,38	0,0000	7,76
0,0081	3,27	0,0079	5,92	0,0078	10,11
0,0126	3,75	0,0125	6,55	0,0123	11,09
0,0134	3,89	0,0133	6,74	0,0131	11,30
0,0158	4,12	0,0156	7,12	0,0154	12,05
0,0205	4,75	0,0203	8,13	0,0200	13,23
0,0243	5,20	0,0242	9,06	0,0239	14,15
0,0291	5,86	0,0289	9,89	0,0286	15,50
0,0343	6,38	0,0340	10,37	0,0335	16,73
0,0380	6,85	0,0378	11,23	0,0376	17,93
0,0439	7,52	0,0434	12,22	0,0430	19,41
0,0522	8,40	0,0517	13,44	0,0511	21,15
0,0507	8,84	0,0565	14,20	0,0560	22,31
0,0678	9,94	0,0672	15,96	0,0662	24,90
0,0697	10,18	0,0695	16,43	0,0689	25,41
0,0814	11,31	0,0807	17,97	0,0798	28,00
0,1102	14,05	0,1097	22,28	0,1090	34,18
0,1294	15,70	0,1288	24,98	0,1280	38,29
0,1401	17,58	0,1489	27,77	0,1472	42,36
0,1818	20,20	0,1812	31,83	0,1803	48,60
0,3016	28,19	0,2413	39,02	0,2387	58,91
0,3919	33,82	0,3265	47,58	0,3244	72,11
0,4584	37,46	0,4572	58,96	0,3664	80,93
0,5711	43,02	0,5704	67,94	0,4555	90,23
0,6604	46,20	0,6587	72,78	0,5697	104,28
0,7165	48,69	0,7159	76,98	0,6432	111,35
0,7841	51,32	0,7837	81,31	0,7148	118,11
0,8447	53,69	0,8441	85,53	0,7832	124,90
0,9196	57,16	0,9193	91,20	0,8437	131,45
0,9258	57,62	0,9255	91,71	0,9192	140,26
1,0000	61,20	1,0000	97,60	0,9253	141,23
				1,0000	150,30

V. Berechnung der Partialdrucke und der Aktivitätskoeffizienten

Die von uns verwendete Versuchsanordnung gestattet lediglich die Messung des Totaldruckes. Zur Berechnung der thermodynamischen Eigenschaften ist jedoch die Kenntnis der Partialdrucke erforderlich.

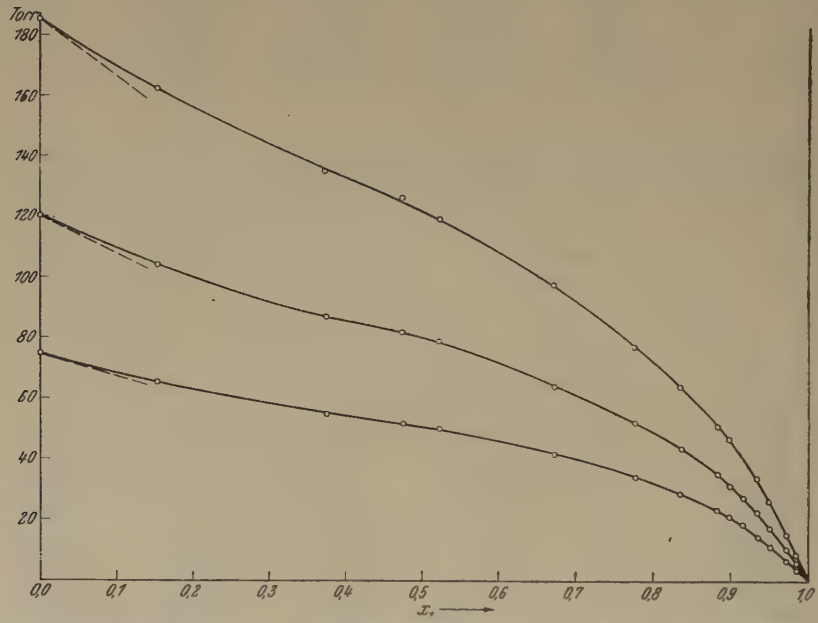


Abb. 1. Totaldrucke des Systems 1,2,4-Trichlorbenzol-(1)—n-Hexan bei 10° C, 20° C und 30° C. ○ Experimentelle Meßpunkte. Die ausgezogenen Kurven entsprechen den zur Integration verwendeten Werten. Strichliert eingezeichnet sind die *Raoult*schen Grenztangenten für n-Hexan

Bei Gültigkeit des *Dalton*schen Gesetzes $P = p_1 + p_2$ (P Totaldruck, p_1, p_2 Partialdrucke) gibt die *Duhem-Margules*-Gleichung eine eindeutige Beziehung zwischen der Unbekannten p_1 bzw. p_2 und dem Totaldruck P. Es ist daher prinzipiell möglich, die Partialdrucke zu errechnen, sofern der Gesamtdruck P als Funktion des Molenbruches x bekannt ist. Die mathematische Schwierigkeit besteht jedoch darin, daß die Differentialgleichung, zu der man durch Einsetzen von $p_2 = P - p_1$ unmittelbar gelangt, nicht in geschlossener Form lösbar ist.

Geht man von der *Gibbs-Duhem*schen Beziehung

$$-V \cdot dP + S \cdot dT + x_1 \cdot d\mu_1 + x_2 \cdot d\mu_2 = 0 \qquad (1)$$

aus und ändert bei konstanter Temperatur die Konzentration der Mischphase, so geht (1) über in:

$$-V \cdot \frac{dP}{dx} + x\,RT \cdot \frac{d \ln p_1^*}{dx} + (1-x)\,RT \cdot \frac{d \ln p_2^*}{dx} = 0. \qquad (2)$$

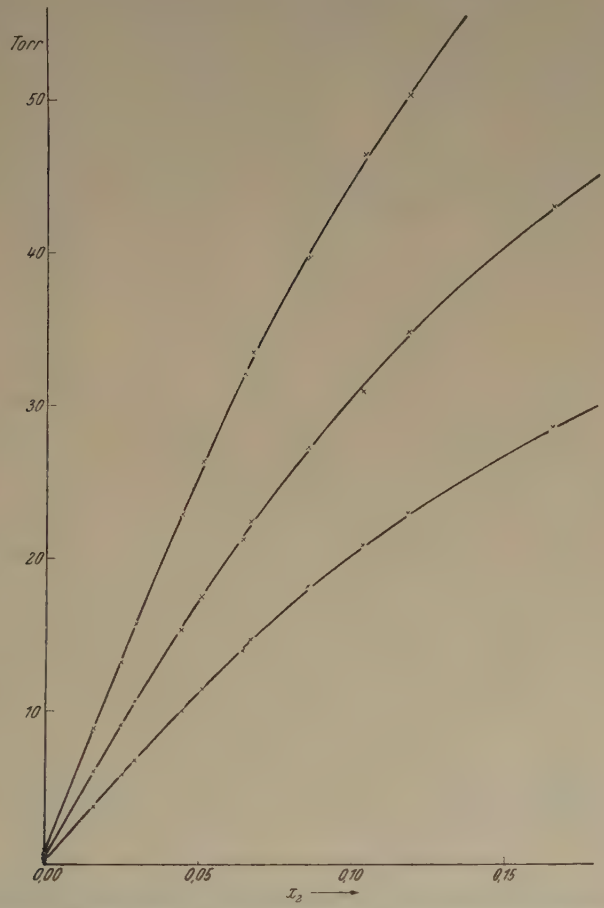


Abb. 2. Totaldrucke des Systems 1,2,4-Trichlorbenzol-(1)—n-Hexan im *Henry*schen Grenzbereich des n-Hexans. × Experimentelle Meßpunkte. Die ausgezogenen Kurven entsprechen den zur Integration verwendeten Werten

Hier und im folgenden bedeuten:

V mittleres Molvolumen der flüssigen Mischung,

P Totaldruck,

p_1^*, p_2^* Fugazitäten,

R Gaskonstante,

T absolute Temperatur.

Wir formen nun (2) um und benützen die sogenannte „Fugazitätenregel" von *G. N. Lewis* und *M. Randall*[6], wonach die Fugazität einer Komponente des Gasgemisches bei dem Druck P gleich der Fugazität

[6] *G. N. Lewis* und *M. Randall*, Thermodynamik, S. 192. Berlin: Springer-Verlag. 1927.

der reinen Komponente bei diesem Druck, multipliziert mit ihrem Molenbruch y bzw. $(1 - y)$ im Gasgemisch ist. Dies setzt voraus, daß sich der 2. Virialkoeffizient der Gasmischung additiv verhält; bzw. daß $B_{12} = \frac{1}{2}(B_{11} + B_{22})$ gilt. Da bei unseren Systemen im Dampfraum praktisch nur die flüchtige Komponente vorhanden ist und die Totaldrucke stets niedriger als 200 Torr sind, kann diese Voraussetzung als

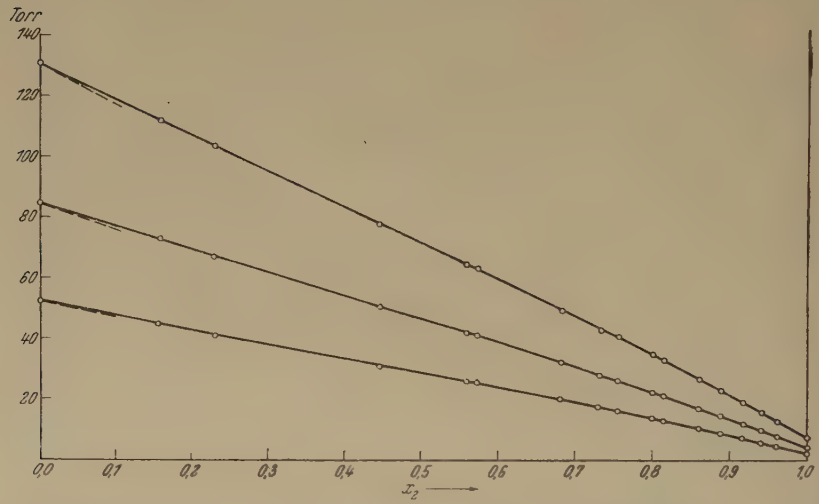


Abb. 3. Totaldrucke des Systems Triäthylamin-(1)–Mesitylen bei 20° C, 30° C und 40° C. ⊙ Experimentelle Meßpunkte. Die ausgezogenen Kurven entsprechen den zur Integration verwendeten Werten. Strichliert eingezeichnet sind die *Raoult*schen Grenztangenten für Triäthylamin

vollkommen erfüllt angesehen werden. (B_{ii} und B_{ij} bedeuten die 2. Virialkoeffizienten, die den Wechselwirkungen zwischen den Molekülen der Sorte i und j entsprechen.)

$$-\frac{V}{RT}\cdot\frac{dP}{dx}+\frac{x}{dx}\cdot\frac{1}{p_{10}^{*}\cdot y}\cdot\frac{(y\cdot dp_{10}^{*}+p_{10}^{*}\cdot dy)}{dP}dP=$$
$$-\frac{(x-1)}{dx}\cdot\frac{1}{(1-y)\cdot p_{20}^{*}}\cdot\frac{[(1-y)\,dp_{20}^{*}-p_{20}^{*}\,dy]}{dP}dP.$$

p_{i0}^{*} Fugazität der reinen Komponente i.

Durch einige einfache Umformungen gelangen wir zu:

$$dy=\frac{y(1-y)}{y-x}\cdot\left[-\frac{V}{RT}\cdot+x\cdot\frac{d\ln p_{10}^{*}}{dP}+(1-x)\cdot\frac{d\ln p_{20}^{*}}{dP}\right]dP.$$

Nun ist aber

$$\frac{d\ln p_{i0}}{dP}=\frac{1}{RT}\cdot\frac{d\mu_i}{dP}=\frac{V_{i0}'}{RT}.$$

μ_{i0}' chemisches Potential der reinen Komponente i in der Dampfphase,
V_{i0}' Molvolumen des Dampfes der reinen Komponente i.

Abb. 4. Totaldrucke des Systems Triäthylamin-(1)—Mesitylen bei 20° C, 30° C und 40° C im Henryschen Grenzbereich des Triäthylamins. × Experimentelle Meßpunkte. Die ausgezogenen Kurven entsprechen den zur Integration verwendeten Werten

Benützt man für das Molvolumen des realen Gases den Ansatz

$$V_{i0}' = \frac{RT}{P} + B_{ii} + C_{ii} \cdot P + D_{ii} \cdot P^2 + \ldots$$

und bricht nach dem 2. Virialkoeffizienten ab, so erhält man:

$$y = \frac{y \cdot (1-y)}{y-x} \cdot \left[\frac{1}{P} + \frac{1}{RT} \cdot (x \cdot B_{11} + (1-x) \cdot B_{22} - V) \right] dP. \quad (3)$$

Der Ausdruck $\frac{1}{RT} \cdot [x \cdot B_{11} + (1-x) \cdot B_{22}]$ ist die Korrektur wegen

nichtidealen Verhaltens der Dämpfe in der Gasphase, während das Glied $-\frac{V}{RT}$ die Korrektur der chemischen Potentiale auf verschwindenden Gesamtdruck darstellt.

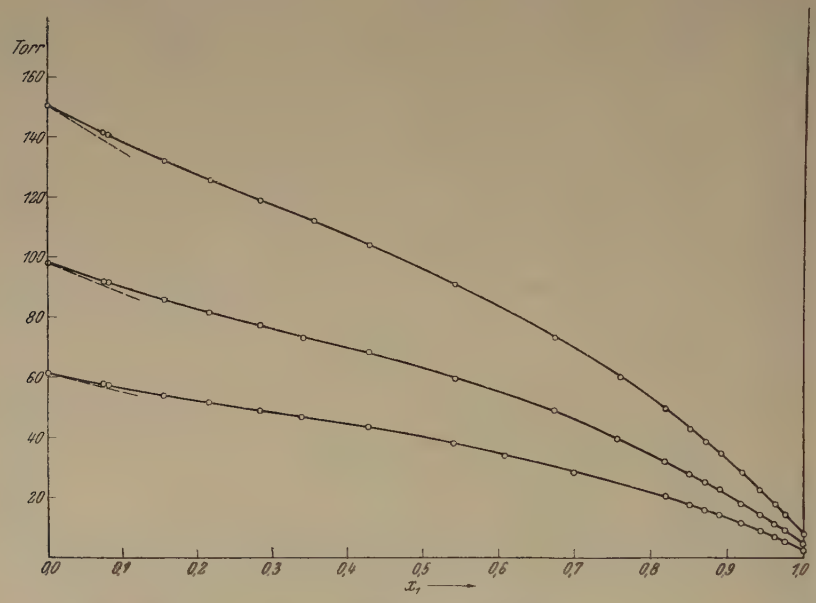


Abb. 5. Totaldrucke des Systems Bromenzols-(1)—Cyclohexan bei 15° C, 25° C und 35° C. o Experimentelle Werte. Die ausgezogenen Kurven entsprechen den zur Integration verwendeten Werten. Strichliert eingezeichnet sind die *Raoult*schen Grenzagenten für Cyclohexan

Ist der Totaldruck als Funktion des Molenbruches bekannt, so ist (3) eine Differentialgleichung von der Form

$$\frac{dy}{dP} = f(y, P).$$

Um aus der Schar der Lösungen eine bestimmte herauszugreifen, muß man einen Anfangspunkt der Kurve (y_0, P_0) wählen. Da es aber nicht möglich ist, von den singulären Punkten $x = 0$ und $x = 1$ auszugehen[7], muß der Anfangspunkt durch Schätzung gewonnen werden. Dies geschah mit Hilfe der Annahme, daß bei Konzentrationen, die dem nichtflüchtigen Reinstoff unmittelbar benachbart sind, für diesen das *Raoult*sche Gesetz gilt. Man gelangt zu einem weiteren Punkt der Lösungskurve, wenn man jedesmal P um h wachsen läßt und die zugehörige Änderung k von y berechnet. Um diese Aufgabe mit Hilfe numerischer Methoden lösen zu können, geht man allgemein von der *Taylor*schen Reihe aus und

[7] *A. Huber*, Mh. Chem. 82, 914 (1951).

stellt — die Existenz der $(n+1)$sten Ableitung von $f(y, P)$ vorausgesetzt — die Zunahme von k durch eine Reihenentwicklung dar.

C. Runge[8] hat im Jahre 1895 ein Verfahren angegeben, das gestattet, k bis zu Gliedern 3. Ordnung in Übereinstimmung mit der *Taylor*schen

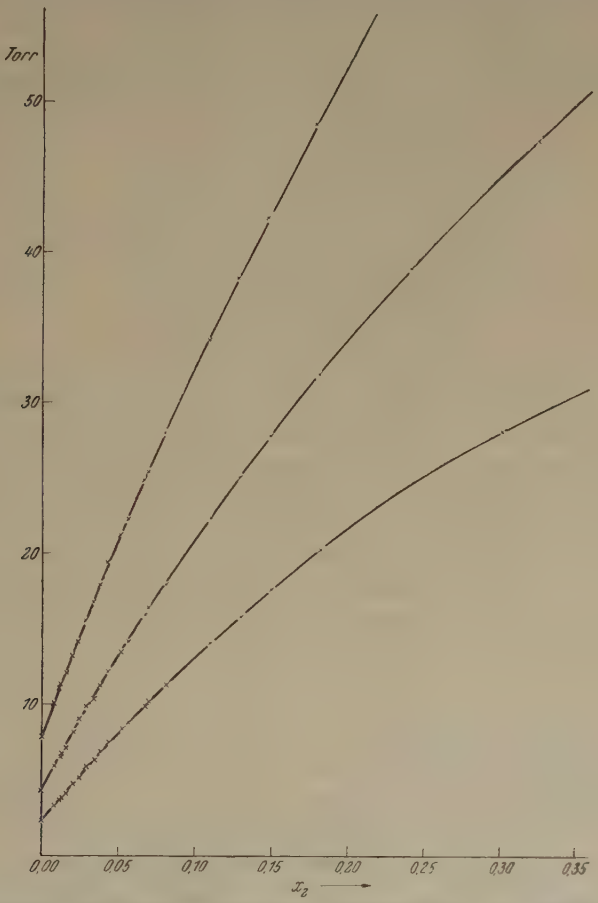


Abb. 6. Totaldrucke des Systems Brombenzol-(1)—Cyclohexan bei 15° C, 25° C und 35° C im Henryschen Grenzbereich des Cyclohexans. × Experimentelle Meßpunkte. Die ausgezogenen Kurven entsprechen den zur Integration verwendeten Werten

Entwicklung zu berechnen. Diese Methode haben *I. Kritschewsky* und *J. Kasarnovsky*[9] und später *N. Fontell*[10] und *A. Niini*[11] auf unser Problem angewendet.

[8] *C. Runge*, Math. Ann. **46**, 167 (1895).
[9] *I. Kritschewsky* und *J. Kasarnovsky*, Z. anorg. Chem. **218**, 49 (1934).
[10] *N. Fontell*, Soc. Sci. Fennicae, Comm. Phys. Math. **8**, 15 (1935).
[11] *A. Niini*, Ann. Acad. Sci. Fennicae, Ser. A **55**, Nr. 8 (1940).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Integration mit Hilfe einer von *C. Runge* und *W. Kutta*[12] angegebenen Methode durchgeführt, die schon von *F. Kohler* zur Zerlegung der Totaldrucke benützt wurde. Dieses Verfahren gestattet, k bis zum Gliede 4. Ordnung in h übereinstimmend mit der *Taylor*schen Entwicklung zu berechnen. *C. Runge* und *W. Kutta* konnten weiter zeigen, daß sich die Genauigkeit nicht weiter als bis zu Gliedern 4. Ordnung treiben läßt.

Die Berechnung von k erfolgte dabei nach folgendem Schema:

$$l_1 = f(P_0, y_0)\, dP,$$

$$l_2 = f\left(P_0 + \frac{1}{2} \cdot dP, y_0 + \frac{1}{2} \cdot l_1\right),$$

$$l_3 = f\left(P_0 + \frac{1}{2} \cdot dP, y_0 + \frac{1}{2} \cdot l_2\right),$$

$$l_4 = f(P_0 + dP, y_0 + l_3),$$

$$k = \frac{1}{3} \cdot \left(\frac{1}{2} l_1 + l_2 + l_3 + \frac{1}{2} \cdot l_4\right).$$

[Die Werte von x in (3) müssen den Werten von P entsprechen.]

Bei der Integration ist zu beachten, daß man stets aus einem Sattel heraus in einen Knoten hinein integriert, das heißt stets in Richtung zunehmenden Totaldruckes, worauf vor allem *A. Huber*, l. c., unter eingehender Begründung hingewiesen hat.

Die Ungenauigkeit des Verfahrens einschließlich des Fehlers in der Bestimmung des Anfangswertes ist weit geringer als die Ungenauigkeit der experimentellen Totaldruckkurve.

Die Partialdrucke p gewinnt man aus der Beziehung:

$$p = y \cdot P.$$

Um die auf verschwindenden Gesamtdruck reduzierten und wegen Nichtidealität der Dämpfe in der Gasphase korrigierten Aktivitätskoeffizienten f_i^* zu erhalten, gehen wir folgendermaßen vor: es seien μ_i^* und μ_{i0}^* die chemischen Potentiale der Komponente i in der flüssigen Mischung bzw. die des Reinstoffes bei verschwindendem Gesamtdruck ($P = 0$); μ_{i0} das chemische Potential der reinen Komponente i bei der Temperatur T und unter ihrem Sättigungsdruck p_{i0}, schließlich μ_i das chemische Potential der Komponente i in der Mischung bei der gleichen Temperatur T und dem Totaldruck P. Dann bestehen folgende Beziehungen:

$$\mu_i = \mu_i^* + \int_0^P V_i \cdot dp \qquad \text{und} \qquad \mu_{i0} = \mu_{i0}^* + \int_0^{p_{i0}} V_{i0} \cdot dp.$$

[12] *C. Runge* und *H. König*, Vorlesungen über numerisches Rechnen. Berlin. 1924.

V_i partielles Molvolumen der Komponente i in der Mischung,
V_{i0} Molvolumen der reinen Komponente i.

Das chemische Potential der Komponente i in der koexistenten Gasphase unter dem Totaldruck P ist gegeben durch:

$$\mu_i' = \mu_i^\circ + RT \ln p_i + \int_0^P \left(V_i' - \frac{RT}{p} \right) \cdot dp.$$

Für den Reinstoff i gilt die analoge Beziehung:

$$\mu_{i0}' = \mu_i^\circ + RT \ln p_{i0} + \int_0^{p_{i0}} \left(V_{i0}' - \frac{RT}{p} \right) \cdot dp.$$

Wegen der Gleichheit der chemischen Potentiale

$$\mu_i' = \mu_i \quad \text{und} \quad \mu_{i0}' = \mu_{i0}$$

folgt:

$$\mu_i^* = \mu_i^0 + RT \ln p_i + \int_0^P \left(V_i' - \frac{RT}{p} \right) \cdot dp - \int_0^P V_i \cdot dp,$$

$$\mu_{i0}^* = \mu_i^0 + RT \ln p_{i0} + \int_0^{p_{i0}} \left(V_{i0}' - \frac{RT}{p} \right) \cdot dp - \int_0^{p_{i0}} V_{i0} \cdot dp$$

und

$$\ln f_i^* = \frac{\mu_i^* - \mu_{i0}^*}{RT} - \ln x_i =$$

$$= \ln y \cdot P - \ln x_i - \ln p_{i0} + \frac{1}{RT} \int_0^P \left(V_i' - \frac{RT}{p} \right) \cdot dp -$$

$$- \frac{1}{RT} \int_0^{p_{i0}} \left(V_{i0}' - \frac{RT}{p} \right) dp - \frac{1}{RT} \int_0^P V_i \cdot dp + \frac{1}{RT} \int_0^{p_{i0}} V_{i0} \cdot dp.$$

Da bei den von uns untersuchten Systemen ΔV maximal einige Promille von V beträgt[1], können wir $V_i = V_{i0}$ setzen. Unter Annahme der Gültigkeit der Fugazitätenregel, Benützung des Virialansatzes und Abbrechen nach dem 2. Virialkoeffizienten erhält man:

$$\ln f_i^* = \ln y \cdot P - \ln x_i - \ln p_{i0} + \frac{1}{RT} \cdot (V_{i0} - B_{ii}) (p_{i0} - P).$$

Für den in Frage kommenden Druck- und Temperaturbereich sind die 2. Virialkoeffizienten B_{ii} stets negativ. Daher wirken beide Korrekturen in gleiche Richtung. Da das Molvolumen je nach der verwendeten Substanz 100 bis 140 ccm beträgt, B_{ii} jedoch von der Größenordnung

— 1000 ccm/Mol ist und kaum genauer als auf $\pm 10\%$ bekannt sein dürfte, liegt die Korrektur wegen der Druckabhängigkeit der chemischen Potentiale innerhalb der Fehlergrenzen der Korrektur wegen nicht-idealen Verhaltens der Dämpfe in der Gasphase.

Der 2. Virialkoeffizient wurde aus den *van der Waals*schen Konstanten a und b nach $B_{ii} = b - \frac{a}{RT}$ berechnet.

Die Gesamtkorrektur beträgt maximal einige Prozente des Aktivitätskoeffizienten.

Eine einfache Näherung zur Berechnung der Partialdrucke p_2 ist stets dann anwendbar, wenn der Mischungspartner (1) einen verschwindend kleinen Dampfdruck besitzt. Man kann dann für die schwerflüchtige Komponente die Gültigkeit des *Raoult*schen Gesetzes annehmen und auf diese Weise einen ersten Näherungswert für p_2 errechnen. Ist es nun gestattet anzunehmen, daß sich das System genügend symmetrisch verhält, so wird die Aktivität a_1 die gleiche Funktion von x_1 sein wie a_2 von x_2, das heißt, $f_2(x_2) = f_1(1 - x_2)$. Berechnet man mit den so erhaltenen Werten von f_1 den Partialdruck der schwerflüchtigen Komponente p_1 und subtrahiert man diesen von dem Totaldruck, so erhält man den Partialdruck der flüchtigen Komponente p_2. Diese Näherung gestattet jedoch nur die Aktivitätskoeffizienten der flüchtigen Komponente zu errechnen, nicht jedoch die der schwerflüchtigen; sie wird um so besser sein, je geringer der Dampfdruck des schwerflüchtigen Mischungspartners ist. Die bei unseren Systemen nach dieser Näherung berechneten Aktivitätskoeffizienten stimmen innerhalb der Fehlergrenzen mit den nach dem Integrationsverfahren von *Runge* und *Kutta* gewonnenen überein.

Die Aktivitätskoeffizienten der schwerflüchtigen Komponente wurden aus denen der leichtflüchtigen durch Integration mit Hilfe der *Simpson*schen Regel errechnet:

$$\lg f_1 = -\int_0^{x_2} \frac{x_2}{1 - x_2} \cdot d \lg f_2.$$

Die Anwendung der *Simpson*schen Regel führt zu:

$$\lg f_1(x'') = \lg f_1(x^\circ) - \frac{\Delta \lg f_2}{3} \cdot \left(\frac{x_2^\circ}{1 - x_2^\circ} + 4 \cdot \frac{x_2'}{1 - x_2'} + \frac{x_2''}{1 - x_1''} \right).$$

Hier bedeutet $\Delta \lg f_2$ den Abstand äquidistanter Werte der unabhängigen Variablen $\lg f_2$

$$\Delta \lg f_2 = \lg f_2'' - \lg f_2' = \lg f_2' - \lg f_2^\circ,$$

während x_2°, x_2', x_2'' die entsprechenden Werte des Molenbruches bedeuten.

Da Messungen bis zu genügend kleinen Molenbrüchen der flüchtigen Komponente vorliegen, läßt sich der Grenzwert des Aktivitätskoeffizienten der flüchtigen Komponente mit einer für die Integration genügenden Sicherheit extrapolieren.

VI. Die Aktivitätskoeffizienten der untersuchten Systeme

In den nachfolgenden Tabellen sind die nach dem Integrationsverfahren von *Runge-Kutta* aus graphisch ausgeglichenen Totaldruckkurven berechneten Aktivitätskoeffizienten der flüchtigen Komponente und die mit Hilfe der *Simpson*schen Regel aus ihnen berechneten Aktivitätskoeffizienten der nichtflüchtigen Komponenten zusammengefaßt. Dabei wurden nicht nur die Totaldruckkurven als solche ausgeglichen, sondern auch ihre ersten Differentialquotienten.

System I: 1,2,4-Trichlorbenzol-(1)—n-Hexan

Der 2. Virialkoeffizient B_{11} des 1,2,4-Trichlorbenzols wurde angenommen mit:

B_{11} (10° C) = — 1300 ccm/Mol,

Aktivitätskoeffizienten des n-Hexans bei 10° C

Molenbruch n-Hexan	Totaldruck P	Dekadischer Logarithmus des Aktivitätskoeffizienten
0,01	2,57	0,48848
0,02	4,84	0,48553
0,03	7,07	0,48197
0,04	9,25	0,47771
0,05	11,36	0,47244
0,06	13,39	0,46620
0,08	17,10	0,44934
0,10	20,38	0,42955
0,12	23,26	0,40845
0,14	25,80	0,38697
0,16	28,06	0,36579
0,20	31,94	0,32557
0,25	36,15	0,28304
0,30	39,85	0,24617
0,35	43,05	0,21296
0,40	45,80	0,18197
0,50	50,40	0,12685
0,60	54,40	0,08097
0,70	58,60	0,04675
0,80	63,30	0,02281
0,90	68,70	0,00675

Aktivitätskoeffizienten des n-Hexans bei 30° C

Molenbruch n-Hexan	Totaldruck P	Dekadischer Logarithmus des Aktivitätskoeffizienten
0,01	6,08	0,45631
0,02	11,24	0,45205
0,03	16,27	0,44691
0,04	21,16	0,44129
0,06	30,42	0,42792
0,08	38,68	0,40971
0,10	45,60	0,38556
0,12	51,72	0,36191
0,16	62,82	0,32242
0,20	72,26	0,28689
0,25	82,66	0,24885
0,30	91,91	0,21598
0,35	100,31	0,18721
0,40	107,98	0,16133
0,50	121,48	0,11575
0,60	133,10	0,07633
0,70	144,10	0,04396
0,80	156,00	0,02051
0,90	170,00	0,00602

B_{11} (30° C) = — 1180 ccm/Mol.

Der 2. Virialkoeffizient des n-Hexans B_{22} wurde aus den *van der Waals*schen Konstanten[13] berechnet:

B_{22} (10° C) = — 890 ccm/Mol,

B_{22} (30° C) = — 820 ccm/Mol.

Die Molvolumina wurden der Arbeit von *F. Kohler* und *E. Rott*[1] entnommen:

V_{10} (10° C) = 123,8 ccm/Mol, V_{10} (30° C) = 125,8 ccm/Mol,

V_{20} (10° C) = 128,8 ccm/Mol, V_{20} (30° C) = 132,5 ccm/Mol.

Aktivitätskoeffizienten des 1,2,4-Trichlorbenzols bei 10° C

Molenbruch 1,2,4-Trichlorbenzol	Dekadischer Logarithmus des Aktivitätskoeffizienten
0,9600	0,00030
0,9250	0,00155
0,8890	0,00527
0,8663	0,00862
0,8440	0,01265
0,8215	0,01749
0,7962	0,02316
0,7537	0,03382
0,6880	0,05239
0,6300	0,07089
0,5920	0,08604
0,5487	0,10424
0,5075	0,12582
0,4530	0,15185
0,4293	0,16700
0,4010	0,18386
0,3700	0,20298
0,3360	0,22500
0,2970	0,25088
0,2550	0,28234
0,2020	0,32287
0,1700	0,34904
0,1270	0,38346
0,0700	0,43962

Aktivitätskoeffizienten des 1,2,4-Trichlorbenzols bei 30° C

Molenbruch 1,2,4-Trichlorbenzol	Dekadischer Logarithmus des Aktivitätskoeffizienten
0,9700	0,00020
0,9355	0,00142
0,9120	0,00342
0,8913	0,00604
0,8695	0,00930
0,8450	0,01329
0,8200	0,01811
0,7910	0,02387
0,7587	0,03085
0,7240	0,03918
0,6870	0,04918
0,6450	0,06119
0,5962	0,07584
0,5460	0,09387
0,4913	0,11604
0,4320	0,14403
0,3975	0,16102
0,3260	0,20337
0,2865	0,23050
0,2390	0,26415
0,1810	0,30963
0,1375	0,34123
0,0825	0,39087

System II: Triäthylamin-(1)—Mesitylen

Die 2. Virialkoeffizienten wurden aus den *van der Waals*schen Konstanten[13] berechnet.

B_{11} (20° C) = — 949 ccm/Mol, B_{22} (20° C) = — 1232 ccm/Mol,

B_{11} (40° C) = — 877 ccm/Mol, B_{22} (40° C) = — 1141 ccm/Mol.

[13] Entnommen aus *J. D'Ans* und *E. Lax*, Taschenbuch für Chemiker und Physiker, S. 836. Springer-Verlag. 1949.

Die Molvolumina wurden der Arbeit[1] entnommen.
V_{10} (20° C) = 138,2 ccm/Mol, V_{20} (20° C) = 137,7 ccm/Mol,
V_{10} (40° C) = 141,8 ccm/Mol, V_{20} (40° C) = 141,7 ccm/Mol.

Aktivitätskoeffizienten des Triäthylamins bei 20° C

Molenbruch Triäthylamin	Totaldruck P	Dekadischer Logarithmus des Aktivitätskoeffizienten
0,05	5,15	0,06241
0,07	6,30	0,06110
0,09	7,44	0,05941
0,12	9,12	0,05632
0,15	10,77	0,05291
0,20	13,49	0,04771
0,25	16,14	0,04235
0,30	18,67	0,03617
0,40	23,58	0,02523
0,50	28,37	0,01655
0,60	33,12	0,01036
0,70	37,88	0,00611
0,80	42,68	0,00309
0,90	47,53	0,00118

Aktivitätskoeffizienten des Triäthylamins bei 40° C

Molenbruch Triäthylamin	Totaldruck P	Dekadischer Logarithmus des Aktivitätskoeffizienten
0,05	14,36	0,05002
0,06	15,74	0,04959
0,08	18,48	0,04798
0,10	21,21	0,04717
0,14	26,26	0,04408
0,18	31,94	0,04151
0,22	37,15	0,03795
0,26	42,24	0,03398
0,30	47,23	0,03012
0,40	59,30	0,02074
0,50	71,15	0,01334
0,60	82,96	0,00833
0,70	94,79	0,00483
0,80	106,67	0,00238
0,90	118,65	0,00071

Aktivitätskoeffizienten des Mesitylens bei 20° C

Molenbruch Mesitylen	Dekadischer Logarithmus des Aktivitätskoeffizienten	Molenbruch Mesitylen	Dekadischer Logarithmus des Aktivitätskoeffizienten
0,9520	0,00006	0,5615	0,01483
0,9190	0,00023	0,5337	0,01681
0,8680	0,00081	0,5045	0,01903
0,8230	0,00169	0,4715	0,02154
0,7793	0,00288	0,4350	0,02444
0,7370	0,00441	0,3938	0,02783
0,6955	0,00631	0,3415	0,03197
0,6750	0,00742	0,3130	0,03443
0,6535	0,00863	0,2810	0,03727
0,6318	0,00997	0,2445	0,04064
0,6090	0,01143	0,1980	0,04488
0,5865	0,01304	0,1325	0,05197

Aktivitätskoeffizienten des Mesitylens bei 40° C

Molenbruch Mesitylen	Dekadischer Logarithmus des Aktivitätskoeffizienten	Molenbruch Mesitylen	Dekadischer Logarithmus des Aktivitätskoeffizienten
0,9365	0,00008	0,4612	0,01863
0,8950	0,00030	0,4100	0,02173
0,8300	0,00109	0,3810	0,02356
0,7750	0,00226	0,3500	0,02564
0,7225	0,00388	0,3170	0,02805
0,6725	0,00595	0,2800	0,03087
0,6213	0,00858	0,2310	0,03448
0,5663	0,01185	0,1650	0,03971
0,5012	0,01604	0,1240	0,04312

System III: Brombenzol-(1)—Cyclohexan

Die 2. Virialkoeffizienten wurden aus den *van der Waals*schen Konstanten[13] berechnet.

B_{11} (15° C) = — 1058 ccm/Mol, B_{22} (15° C) = — 783 ccm/Mol,
B_{11} (25° C) = — 1017 ccm/Mol, B_{22} (25° C) = — 752 ccm/Mol,

Aktivitätskoeffizienten des Cyclohexans bei 15° C

Molenbruch Cyclohexan	Totaldruck P	Dekadischer Logarithmus des Aktivitätskoeffizienten
0,01	3,53	0,30900
0,015	4,13	0,30541
0,02	4,72	0,30360
0,03	5,88	0,29853
0,04	7,01	0,29295
0,05	8,11	0,28733
0,07	10,20	0,27483
0,09	12,17	0,26250
0,12	14,93	0,24485
0,16	18,37	0,22406
0,20	21,57	0,20635
0,22	23,08	0,19786
0,26	25,92	0,18121
0,30	28,53	0,16481
0,40	34,33	0,12694
0,50	39,46	0,09541
0,60	44,09	0,06780
0,70	48,10	0,04135
0,80	51,95	0,01932
0,90	56,22	0,00533

B_{11} (35° C) = — 979 ccm/Mol, B_{22} (35° C) = — 723 ccm/Mol.
Die Molvolumina wurden der Arbeit[1] entnommen.
V_{10} (15° C) = 104,5 ccm/Mol, V_{20} (15° C) = 107,5 ccm/Mol,

Aktivitätskoeffizienten des Cyclohexans bei 25° C

Molenbruch Cyclohexan	Totaldruck P	Dekadischer Logarithmus der Aktivitätskoeffizienten
0,01	6,24	0,29655
0,015	7,18	0,29648
0,02	8,05	0,28830
0,03	9,81	0,28158
0,04	11,52	0,27499
0,05	13,18	0,26872
0,06	14,79	0,26241
0,08	17,90	0,25092
0,10	20,87	0,24024
0,14	26,47	0,22113
0,18	31,66	0,20372
0,22	36,51	0,18777
0,30	45,10	0,15612
0,40	54,30	0,12010
0,50	62,50	0,08984
0,60	69,80	0,06270
0,70	76,20	0,03705
0,80	82,40	0,01654
0,90	89,70	0,00420

Aktivitätskoeffizienten des Cyclohexans bei 35° C

Molenbruch Cyclohexan	Totaldruck P	Dekadischer Logarithmus des Aktivitätskoeffizienten
0,01	10,47	0,27091
0,015	11,82	0,27028
0,02	13,16	0,26916
0,03	15,81	0,26638
0,04	18,40	0,26254
0,05	20,92	0,25794
0,06	23,37	0,25291
0,08	28,05	0,24187
0,10	32,41	0,22956
0,14	40,78	0,21058
0,18	48,57	0,19356
0,22	55,70	0,17655
0,26	62,45	0,16148
0,30	68,59	0,14663
0,40	82,75	0,11346
0,50	95,92	0,08531
0,60	107,20	0,05876
0,70	116,68	0,03346
0,80	126,70	0,01409
0,90	137,90	0,00341

Aktivitätskoeffizienten des Brombenzols bei 15° C

Molenbruch Brombenzol	Dekadischer Logarithmus des Aktivitätskoeffizienten	Molenbruch Brombenzol	Dekadischer Logarithmus des Aktivitätskoeffizienten
0,9770	0,00014	0,5515	0,05828
0,9355	0,00126	0,5120	0,06887
0,8950	0,00349	0,4725	0,08125
0,8525	0,00697	0,4280	0,09593
0,8275	0,00926	0,3820	0,11359
0,7745	0,01520	0,3360	0,13500
0,7455	0,01899	0,2895	0,16146
0,7150	0,02343	0,2380	0,19506
0,6850	0,02858	0,2075	0,21602
0,6530	0,03452	0,1740	0,24147
0,6210	0,04137	0,1320	0,27373
0,5880	0,04922	0,0740	0,32632

V_{10} (25° C) = 105,5 ccm/Mol, V_{20} (25° C) = 108,8 ccm/Mol,
V_{10} (35° C) = 106,4 ccm/Mol, V_{20} (35° C) = 110,1 ccm/Mol.

Aktivitätskoeffizienten des Brombenzols bei 25° C

Molenbruch Brombenzol	Dekadischer Logarithmus des Aktivitäts-koeffizienten	Molenbruch Brombenzol	Dekadischer Logarithmus des Aktivitäts-koeffizienten
0,9820	0,00010	0,4920	0,07121
0,9465	0,00098	0,4490	0,08472
0,9035	0,00292	0,4040	0,10090
0,8555	0,00618	0,3560	0,12052
0,7985	0,01120	0,3075	0,14474
0,7690	0,01451	0,2560	0,17532
0,7080	0,02300	0,2260	0,19421
0,6432	0,03450	0,1940	0,21684
0,5720	0,05003	0,1500	0,24578
0,5320	0,05976	0,0960	0,28694

Aktivitätskoeffizienten des Brombenzols bei 35° C

Molenbruuh Brombenzol	Dekadischer Logarithmus des Aktivitäts-koeffizienten	Molenbruch Brombenzol	Dekadischer Logarithmus des Aktivitäts-koeffizienten
0,9700	0,00019	0,4620	0,07551
0,9210	0,00164	0,4160	0,09087
0,8775	0,00429	0,3700	0,10949
0,8240	0,00849	0,3230	0,13221
0,7655	0,01469	0,2980	0,14556
0,7020	0,02341	0,2440	0,17279
0,6310	0,03543	0,2100	0,19819
0,5925	0,04305	0,1640	0,22623
0,5520	0,05203	0,0970	0,26881
0,5060	0,06270		

In der folgenden Arbeit sollen die Aktivitätskoeffizienten und die aus ihnen berechnete *Gibbs*sche freie Energie der Mischungen diskutiert und mit Vorhersagen statistisch-mechanischer Mischungstheorien verglichen werden.

Herrn Prof. Dr. *L. Ebert* möchten wir für die außerordentliche Hilfe und Förderung, die er uns und dieser Arbeit angedeihen ließ, unseren ergebensten Dank sagen. Wir danken ferner der Österr. Stickstoffwerke A. G. und der B. A. S. F. für die Überlassung vorgereinigter Substanzen.

Zur Thermodynamik binärer Mischungen von Komponenten annähernd gleichen Molvolumens

III. Die *Gibbs*schen freien Zusatzenergien der Systeme: 1,2,4-Trichlorbenzol—n-Hexan, Triäthylamin—Mesitylen, Brombenzol—Cyclohexan

Von

F. Kohler* und **A. Neckel**

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

Mit 6 Abbildungen

(Eingelangt am 23. November 1955)

Aus den experimentellen Meßdaten der vorangehenden Arbeit[1] wurden die integralen freien *Gibbs*schen Zusatzenergien pro Mol Mischung berechnet, auf Grund von $\Delta G_z/x \cdot (1 - x)$-Diagrammen diskutiert und mit der Theorie der streng regulären Mischung sowie mit dem Zellmodell nach *I. Prigogine* und *V. Mathot* verglichen. Die $\Delta G_z/x \cdot (1 - x)$-Kurven zeigen bei mittleren Konzentrationen eine Durchkrümmung, die nach Größe und Richtung im Sinne der Theorie der streng regulären Mischung einer Verminderung der Zahl der A-B-Kontakte entspricht. Bei geringen Konzentrationen der flüchtigen Komponente scheinen die $\Delta G_z \cdot x(1 - x)$-Kurven jedoch geringe Maxima bzw. einen raschen Abfall zu zeigen; also einen Verlauf, der durch die bisher bekannt gewordenen Theorien nicht gedeutet werden kann.

I. Einleitung

In der vorangegangenen Arbeit[1] berichteten wir über Totaldruckmessungen an den Systemen 1,2,4-Trichlorbenzol—n-Hexan, Triäthylamin—Mesitylen und Brombenzol—Cyclohexan; aus den gemessenen Totaldrucken ergaben sich nach 2 verschiedenen Methoden die Aktivitäts-

* Gegenwärtige Adresse: University of North-Carolina, Chapel Hill, U. S. A.

[1] *A. Neckel* und *F. Kohler*, Mh. Chem. 87, 176 (1956).

koeffizienten der beiden Komponenten, deren dekadische Logarithmen in den Abb. 1, 2 und 3 dargestellt sind. Aus diesen Aktivitätskoeffizienten wurden nun nach der Beziehung:

$$\Delta G_z = x_1 \cdot RT \cdot \ln f_1 + x_2 \cdot RT \cdot \ln f_2$$

die *Gibbs*schen freien Zusatzenergien pro Mol Mischung ΔG_z berechnet.

Die Diskussion dieser Größen und der Vergleich mit theoretischen Vorhersagen erfolgt an Hand von $\Delta G_z/x \cdot (1 - x)$-Diagrammen. Zu diesem Vergleich sollen einerseits die Theorie der streng regulären Mischung[2], anderseits das Zellmodell nach *I. Prigogine* und *V. Mathot*[3] herangezogen werden.

Die Theorie der *streng regulären Mischung* berücksichtigt den Einfluß der Wechselwirkungsenergien auf die Verteilungsmöglichkeiten der Moleküle über die einzelnen Plätze der als quasikristallin angesehenen Flüssigkeit. Vorausgesetzt wird, daß die Moleküle der beiden Komponenten gleiches Volumen und annähernd gleiche Gestalt besitzen, ferner soll die als radialsymmetrisch betrachtete Potentialfunktion in ihrer Form nicht von der Art der Umgebung abhängen. Der Einfluß der Umgebung wird lediglich durch Hinzufügen einer Konstanten berücksichtigt. Überdies soll das einem jeden Molekül zur Verfügung stehende Volumen konstant und konzentrationsunabhängig sein; dies bedeutet, daß definitionsgemäß kein Volumeffekt ΔV auftritt und daher die *Gibbs*sche freie Energie gleich der *Helmholtz*schen freien Energie wird.

Nach *Guggenheim*[2] ergibt sich für das theoretische Modell einer streng regulären Mischung:

$$\Delta F_z = \Delta G_z = \frac{z \cdot RT}{2} \left\{ (1 - x) \cdot \ln \frac{(\beta + 1 - 2x)}{(1 - x)(\beta + 1)} + \right.$$
$$\left. + x \cdot \ln \frac{(\beta - 1 + 2x)}{x \cdot (\beta + 1)} \right\}, \qquad (1)$$

wobei $\beta = \{1 + 4x(1 - x) \cdot (e^{2w/kT} - 1)\}^{1/2}$ zu setzen ist und w den bei der Bildung eines A-B-Paares umgesetzten Energiebetrag bedeutet.

Bei Mischungen, bei denen — wie bei unseren Beispielen — Volumeffekte beim Mischen auftreten, können die experimentell ermittelten Zusatzeffekte allerdings nicht unmittelbar mit den Ergebnissen der auf dem Quasigittermodell beruhenden Theorien, bei denen ΔV definitionsgemäß Null ist, verglichen werden. Zur Größe der zu erwartenden Differenzen kann folgendes gesagt werden: *G. Scatchard*[4] hat die Differenz der thermodynamischen Mischungseffekte für zwei Mischungsvorgänge, bei denen, ausgehend vom gleichen Anfangszustand, einmal der Druck

[2] *E. A. Guggenheim*, Mixtures. Oxford: Clarendon Press. 1952.
[3] *I. Prigogine* und *V. Mathot*, J. Chem. Physics **20**, 49 (1952).
[4] *G. Scatchard*, Trans. Faraday Soc. **33**, 160 (1937).

und einmal das Volumen konstant gehalten wird, berechnet und gefunden, daß diese Differenz zwar für die Einzelwerte der Energie und Entropie wesentlich ist, für die freie Energie aber vernachlässigt werden kann. Explizit erhält man, unter Annahme eines druckunabhängigen Kompressibilitätskoeffizienten k, für die Differenz:

$$\Delta G_z - \Delta F_z = \frac{V_0}{k} \cdot \left\{ \ln\left(1 + \frac{\Delta V}{V_0}\right) - \frac{\Delta V}{V_0} \right\} \cong - \frac{V_0}{2k} \cdot \left(\frac{\Delta V}{V_0}\right)^2,$$

hier bedeuten: $V_0 = V_{10} \cdot (1 - x) + V_{20} \cdot x$; das heißt, das additive Molvolumen der Mischung; ΔV: der bei der Herstellung von 1 Mol Mischung auftretende Volumeffekt.

Da unsere Messungen in erster Näherung als bei konstantem Druck durchgeführt betrachtet werden können, ergibt eine Abschätzung dieser Differenz für das System 1,2,4-Trichlorbenzol—n-Hexan für den Molenbruch $x = 0{,}5$:

$$\Delta G_z - \Delta F_z = -0{,}7 \text{ cal}.$$

Dies ist also nur etwa 0,5% von ΔG_z. Da bei den anderen untersuchten Systemen die Volumeffekte noch kleiner als hier sind, erscheint ein direkter Vergleich mit den Versuchsergebnissen statthaft.

Ferner sollen unsere Meßergebnisse mit den Vorhersagen des von *I. Prigogine* und Mitarbeitern[3] auf Mischungen erweiterten *Zellmodells* verglichen werden.

Diese Theorie erlaubt nicht nur Aussagen über die Konzentrationsabhängigkeit der thermodynamischen Mischungseigenschaften, sondern gestattet auch die Berechnung ihrer Absolutwerte aus geeigneten physikalischen Größen der Reinstoffe, unter Annahme einer bestimmten Wechselwirkungsenergie zwischen ungleichartigen Molekülen. Die in der Theorie aufscheinenden Energieparameter Λ_{11} und Λ_{22} sind nach *Lennard-Jones* und *Devonshire*[5] mit der molaren Verdampfungswärme verknüpft durch die Beziehung:

$$L'_i = 0{,}678 \cdot \Lambda_{ii}.$$

Obwohl *Fowler* und *Guggenheim* im Anhange ihres Lehrbuches[6] darauf hinweisen, daß diese Beziehung richtiger

$$L'_i = 0{,}544 \cdot \Lambda_{ii}$$

lauten sollte, scheint auch *I. Prigogine* erstgenannte Beziehung benützt zu haben und sie soll auch im Rahmen dieser Arbeit verwendet werden.

Der Wert von Λ_{12} ergibt sich aus der jeweiligen Annahme über die Art der Kraftwirkung zwischen ungleichartigen Molekülen. Nach *London*

[5] *R. Fowler* und *E. A. Guggenheim*, Statistical Thermodynamics, S. 349. Cambridge: University Press. 1949.

[6] *R. Fowler* und *E. A. Guggenheim*, loc. cit., S. 689.

ist bei ausschließlichem Vorhandensein von Dispersionskräften die obere Grenze von Λ_{12} gegeben durch:

$$\Lambda_{12} \leqq \sqrt{\Lambda_{11} \cdot \Lambda_{22}}.$$

Mit Benützung des sogenannten „smoothed potential model", das heißt unter der Annahme, daß die Zelle ein Potentialtopf mit senkrechten Wänden und flachem Boden ist, erhält man für:

$$\frac{\Delta G_z}{RT} = x_1 \cdot x_2 \left\{ -1{,}439 \cdot \frac{\Lambda_{22}}{RT} \cdot \theta - 12{,}156 \cdot \right.$$

$$\left. \cdot \frac{RT}{\Lambda_{22}} \cdot \frac{-2\,\theta\,(1+\delta) - \delta^2 - 2\,\theta\,\delta\,x_1}{(1+\delta)\,(1+\delta\,x_1+2\,\theta\,x_1\,x_2)} \right\}, \qquad (2)$$

worin

$$\delta = (\Lambda_{11} - \Lambda_{22})/\Lambda_{22};$$

$$\theta = 1/\Lambda_{22} \cdot \{\Lambda_{12} - (\Lambda_{11} + \Lambda_{22})/2\}$$

bedeuten.

Aus (2) erhält man für kleine Werte von δ mit der Näherung $\frac{1}{1+\delta} \cong 1 - \delta$ die von *Prigogine* und *Mathot* angegebenen Endformeln, die jedoch bei größeren Unterschieden in den Verdampfungswärmen der beiden Komponenten unzureichend werden.

Die nach dem Zellmodell berechneten Werte für ΔG_z sind äußerst empfindlich gegenüber kleinen Änderungen in Λ_{12} (siehe die Berechnung zu System II und III), das heißt gegenüber der Annahme über die Art

1. System I

1,2,4-Trichlorbenzol—n-Hexan bei 10° C (Abb. 4; —×—)

Molenbruch n-Hexan	ΔG_z [cal/Mol]	$\Delta G_z/x \cdot (1-x)$ [cal/Mol]
0,025	15,67	643,0
0,05	31,89	672,5
0,10	60,54	672,6
0,15	86,16	675,7
0,20	107,87	674,2
0,25	125,37	668,6
0,30	140,27	668,0
0,40	159,26	662,2
0,50	164,54	658,1
0,60	158,32	659,7
0,70	139,54	664,5
0,80	107,83	674,0
0,90	61,79	686,6

1,2,4-Trichlorbenzol—n-Hexan 1 30° C (Abb. 4; —o—)

Molenbruch n-Hexan	ΔG_z [cal/Mol]	$\Delta G_z/x \cdot (1-$ [cal/Mol]
0,025	15,60	640,0
0,05	31,15	655,7
0,10	59,09	656,5
0,15	83,01	651,1
0,20	103,54	647,1
0,25	120,39	642,1
0,30	133,73	636,8
0,40	151,90	632,9
0,50	158,13	632,5
0,60	152,60	635,8
0,70	134,83	642,0
0,80	104,13	650,8
0,90	59,80	664,5

der Wechselwirkungskräfte zwischen den Molekülen. Ferner können sich Fehler in den Vordampfungswärmen in den Werten von ΔG_z stärker bemerkbar machen. Und zwar um so mehr, je stärker die Differenz zwischen dem Wert von A_{12} und dem arithmetischen Mittelwert der A-Werte der Reinstoffe durch die Fehler in den Verdampfungswärmen beeinflußt wird.

II. Die *Gibbs*schenfreien Energien der untersuchten Systeme

1. System I (s. S. 202)

2. System II

iäthylamin—Mesitylen bei 20° C (Abb. 5; —×—)

olenbruch äthylamin	ΔG_z [cal/Mol]	$\Delta G_z/x \cdot (1-x)$ [cal/Mol]
0,10	8,32	92,4
0,15	11,99	94,0
0,20	15,33	95,8
0,30	20,33	96,8
0,40	23,25	96,9
0,50	24,09	96,4
0,60	22,97	95,7
0,70	20,03	95,4
0,80	15,14	94,6
0,90	8,67	96,3

Triäthylamin—Mesitylen bei 40° C (Abb. 5; —o—)

Molenbruch Triäthylamin	ΔG_z [cal/Mol]	$\Delta G_z/x \cdot (1-x)$ [cal/Mol]
0,10	6,94	77,1
0,15	10,33	81,0
0,20	13,19	82,5
0,30	17,71	84,3
0,40	20,31	84,6
0,50	21,07	84,3
0,60	20,04	83,5
0,70	17,46	83,1
0,80	13,29	83,1
0,90	7,51	83,4

3. System III

ombenzol—Cyclohexan bei 15° C (Abb. 6; —×—)

lenbruch clohexan	ΔG_z [cal/Mol]	$\Delta G_z/x \cdot (1-x)$ [cal/Mol]
0,02	8,00	408,4
0,05	19,62	413,0
0,075	28,82	415,4
0,10	37,41	415,7
0,15	53,19	417,1
0,20	67,16	419,8
0,25	78,99	421,3
0,30	89,17	424,6
0,40	103,55	431,5
0,50	110,54	442,1
0,60	109,67	457,0
0,70	99,41	473,4
0,80	78,69	491,8
0,90	46,04	511,6

Brombenzol—Cyclohexan bei 25° C (Abb. 6; —o—, obere Kurve)

Molenbruch Cyclohexan	ΔG_z [cal/Mol]	$\Delta G_z/x \cdot (1-x)$ [cal/Mol]
0,02	7,86	401,2
0,05	9,04	400,8
0,075	27,98	403,3
0,10	36,20	403,4
0,15	51,71	405,5
0,20	65,36	408,4
0,25	76,93	410,3
0,30	86,99	414,2
0,40	101,04	421,0
0,50	108,19	432,7
0,60	106,91	445,4
0,70	96,46	459,3
0,80	75,84	474,0
0,90	43,90	487,8

Brombenzol—Cyclohexan bei 35° C
(Abb. 6; —○—, untere Kurve)

Molenbruch Cyclohexan	ΔG_z [cal/Mol]	$\Delta G_z/x \cdot (1-x)$ [cal/Mol]
0,02	7,59	387,1
0,05	18,72	394,0
0,075	27,51	396,5
0,10	35,79	397,6
0,15	50,91	399,3
0,20	64,22	401,4
0,25	75,52	402,7
0,30	85,10	405,2
0,40	98,99	412,5
0,50	105,56	422,2
0,60	104,28	434,5
0,70	94,01	447,6
0,80	73,46	459,1
0,90	42,56	472,8

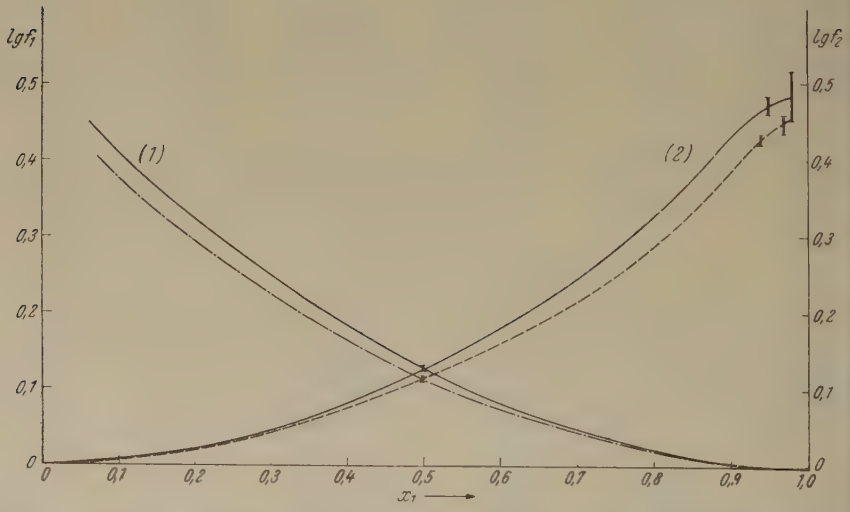


Abb. 1. Dekadische Logarithmen der Aktivitätskoeffizienten des Systems 1,2,4-Trichlorbenzol-(1) – n-Hexan bei 10° C ——— und 30° C —·—·—. Die eingezeichneten Fehlergrenzen entsprechen einer Unsicherheit im Dampfdruck von ± 0,2 Torr und einer Unsicherheit im Molenbruch von ± 0,0005

III. Diskussion der Meßergebnisse

1. Das System 1,2,4-Trichlorbenzol—n-Hexan

Dieses System ist weitgehend symmetrisch. Die Aktivitätskoeffizienten des n-Hexans (2) scheinen im Bereich verdünnter Lösungen einen

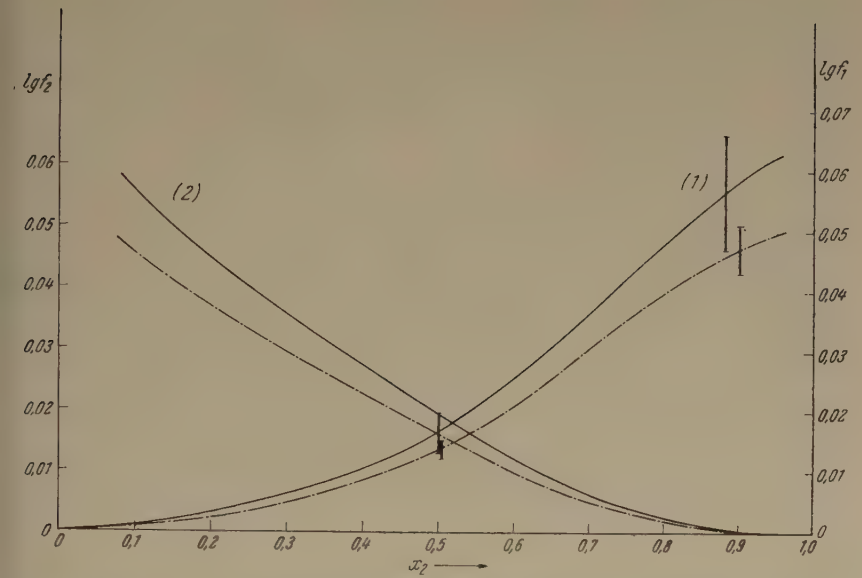


Abb. 2. Dekadische Logarithmen der Aktivitätskoeffizienten des Systems Triäthylamin-(1)—Mesitylen bei 20° C ——— und bei 40° C —·—·—. Die eingezeichneten Fehlergrenzen entsprechen einer Unsicherheit im Dampfdruck von ± 0,2 Torr

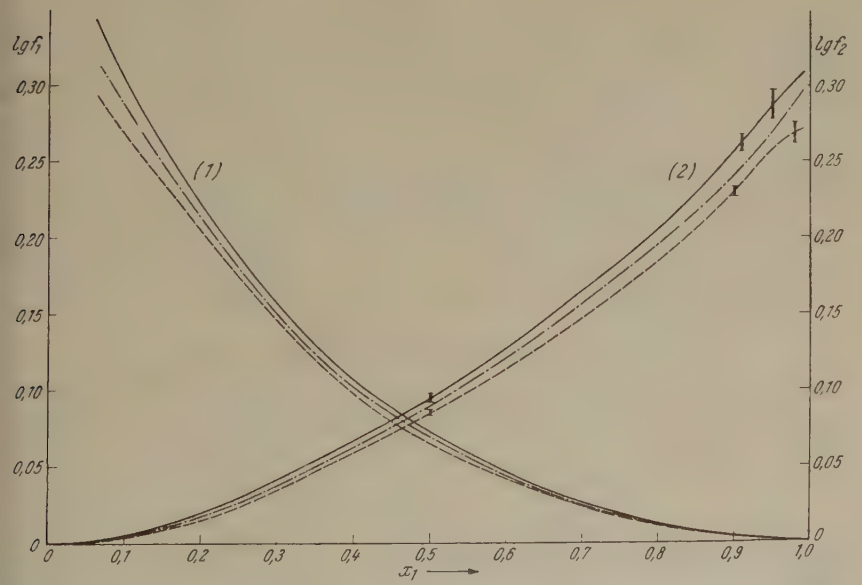


Abb. 3. Dekadische Logarithmen der Aktivitätskoeffizienten des Systems Brombenzol-(1)—Cyclohexan bei 25° C ———, bei 35° C —·—·— und bei 45° C – – – – –. Die eingezeichneten Fehlergrenzen entsprechen einer Unsicherheit im Dampfdruck von ± 0,2 Torr

Wendepunkt und eine Abnahme des Anstieges zu zeigen. Obwohl dieser Effekt noch innerhalb der in vorangegangener Arbeit diskutierten Fehlergrenzen liegt, spricht die geringe Streuung der Meßpunkte doch für die Realität dieses Verhaltens. Damit hängt das Auftreten eines schwachen Maximums der Funktion $\Delta G_z/x_1 \cdot x_2$ (Abb. 4) ungefähr bei einem Molenbruch $x_2 \cong 0{,}1$ zusammen. Auf ein Auftreten ähnlicher Maxima in $\Delta H/x_1 \cdot x_2$-Kurven machten *L. Ebert* und Mitarbeiter[7] aufmerksam. Unter der Annahme eines konzentrationsunabhängigen Wärmebedarfs der Einheitsreaktion $AA + BB = 2\,AB$, ist $\Delta H/x_1 \cdot x_2$ und näherungsweise auch $\Delta G_z/x_1 \cdot x_2$ proportional dem Verhältnis der Zahl der AB-Paare der realen Mischung zu der Zahl der AB-Paare einer idealen Mischung. Das Auftreten eines Maximums würde nun bedeuten, daß mit zunehmender n-Hexankonzentration dieses Verhältnis zunächst zunimmt, um nach Durchlaufen eines Maximums wieder abzunehmen. Mit Hilfe der Theorie der streng regulären Lösung ist diese Abnahme durch die Bevorzugung gleichartiger Moleküle als nächste Nachbarn in einer endothermen Mischung zu erklären. Dagegen ist eine Abnahme des Anstieges bzw. der Abfall der Funktion $\Delta G_z/x_1 \cdot x_2$ bei geringen n-Hexankonzentrationen auf Grund der bisherigen theoretischen Vorstellungen nicht zu deuten. In Abb. 4 sind die sich nach der Theorie der streng regulären Lösungen für verschiedene Parameterwerte ergebenden Kurven eingezeichnet. Daraus ist zu ersehen, daß die Theorie die Konzentrationsabhängigkeit in dem Bereich $0{,}1 < x < 0{,}9$, insbesondere bei Wahl der Parameterwerte $z = 8$ und $N_L \cdot w = 686$ cal, gut wiederzugeben vermag. Dabei können die Werte bei großen n-Hexankonzentrationen einerseits wegen der geringeren Meßgenauigkeit in diesem Gebiete, anderseits wegen der Summation der Fehler bei den Integrationen nur eine geringere Genauigkeit beanspruchen.

Für den Vergleich mit dem Zellmodell benützen wir folgende Daten:

$L_{i\,\text{1,2,4-Trichlorbenzol}}$ (berechnet nach den Dampfdruckwerten von *D. Stull*[8]) = 11,74 kcal/Mol (20° C),

$L_{i\,\text{n-Hexan}}$ (berechnet aus den eigenen Dampfdruckwerten) = = 7,47 kcal/Mol (20° C).

Mit diesen Werten erhält man für $\Lambda_{11} = 17{,}32$ kcal und $\Lambda_{22} = -11{,}02$ kcal. Rechnet man mit dem geometrischen Mittelwert für $\Lambda_{12} = 13{,}816$ kcal, so erhält man für 30° C folgende Beziehung:

$$\Delta G_z/x_1 \cdot x_2 = 510{,}1 + 57{,}46 \cdot \frac{1 + 0{,}1630 \cdot x_1}{1 + 0{,}5717 \cdot x_1 - 0{,}0643 \cdot x_1 \cdot x_2}\ \text{[cal]}.$$

Die Übereinstimmung dieser Werte mit der Beobachtung kann als befriedigend bezeichnet werden; insbesondere, wenn man die Fehlerempfind-

[7] *L. Ebert, H. Tschamler* und *H. Wächter*, Mh. Chem. **81**, 562 (1950).
[8] *D. Stull*, Ind. Eng. Chem. **39**, 517 (1947).

lichkeit der ΔG_z-Werte berücksichtigt. Dies läßt vermuten, daß bei diesem System im wesentlichen Dispersionskräfte vorliegen. Aus dem Zellmodell folgt für dieses System eine geringe Unsymmetrie; $\Delta G_z/x_1 \cdot x_2$ als Funktion des Molenbruches ist nahezu eine Gerade.

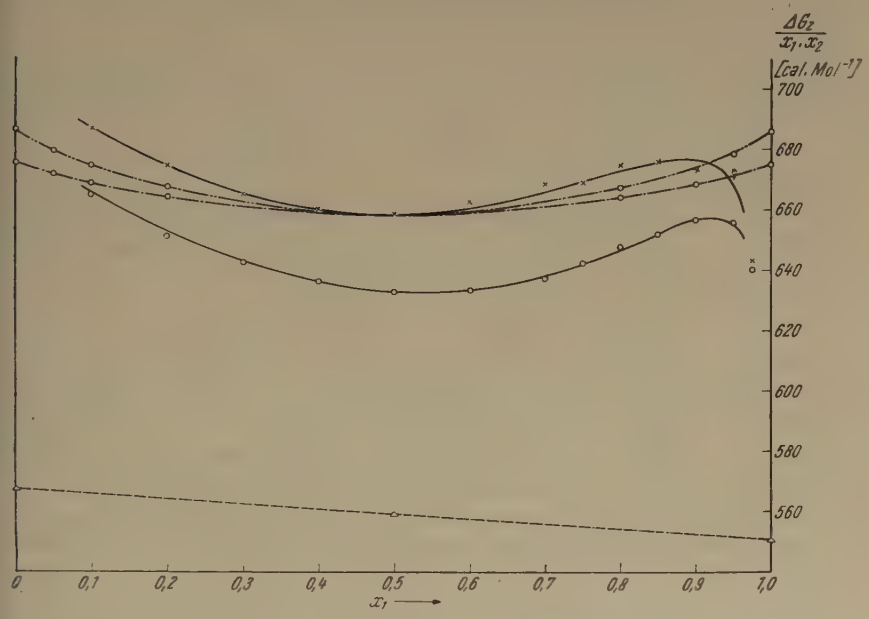


Abb. 4. $\frac{\Delta G_z}{x_1 \cdot x_2}$ des Systems 1,2,4-Trichlorbenzol-(1)—n-Hexan

10° C: —×— experimentelle Werte;
–·–·–○–·–·– berechnet nach der Theorie der streng regulären Lösungen mit $z = 8$ und $N_L \cdot w = 686$ cal;
–·–○–·– berechnet nach der Theorie der streng regulären Lösungen mit $z = 12$ und $N_L \cdot w = 675$ cal.
30° C: —○— experimentelle Werte;
–·–△–·– berechnet nach *Prigogine* und *Mathot* mit dem geometrischen Mittelwert für $A_{12} = 13{,}816$ kcal.

2. Das System Triäthylamin-(1)—Mesitylen

Da dieses System nur geringe Abweichungen vom idealen Verhalten zeigt, bewirken hier die Fehlergrenzen unserer Messungen eine relativ größere Unsicherheit in den Aktivitätskoeffizienten. Es können daher keine sicheren Aussagen über deren Grenzverhalten und über den genauen Verlauf der Funktion $\Delta G_z/x_1 \cdot x_2$ gemacht werden. $\Delta G_z/x_1 \cdot x_2$ als Funktion des Molenbruches ist innerhalb der Fehlergrenzen nahezu eine Gerade, wie ja auch die Theorie der streng regulären Mischung nur eine sehr geringe Durchkrümmung nach unten fordert. Bei diesem System haben wegen der geringen Abweichung vom idealen Verhalten

die Korrekturen wegen Nichtidealität der Dämpfe in der Gasphase einen wesentlich größeren Einfluß als bei den anderen Systemen.

Die Verschiedenheit der Form der $\lg f_i$-Kurven bei 20° C und 40° C (Abb. 2) dürfte durch die nicht ganz auszuschließende Willkür beim Ausgleich der Totaldruckkurven bedingt sein, die sich aus den oben erwähnten Gründen hier besonders stark geltend macht.

Für den Vergleich mit dem Zellmodell benützen wir folgende Daten:

$L'_{\text{Triäthylamin}}$ (berechnet aus den eigenen Dampfdruckwerten) = = 8,34 kcal/Mol (30° C),

$L'_{\text{Mesitylen}}$ (berechnet aus den eigenen Dampfdruckwerten) = = 10,94 kcal/Mol (30° C).

Mit diesen Werten erhält man für $\Lambda_{11} = 12{,}30$ kcal und für $\Lambda_{22} = = 16{,}13$ kcal. Rechnet man mit dem geometrischen Mittelwert für $\Lambda_{12} = 14{,}085$ kcal, so erhält man für 40° C:

$$\Delta G_z/x_1 \cdot x_2 = 187{,}1 + 16{,}97 \cdot \frac{1 - 0{,}0868 \cdot x_1}{1 - 0{,}2374 \cdot x_1 - 0{,}0161 \cdot x_1 \cdot x_2} \text{ [cal]}.$$

Diese Werte sind etwa um den Faktor 2 zu hoch. Rechnet man dagegen mit einem Wert von $\Lambda_{12} = 14{,}168$ kcal, so erhält man die in Abb. 5 eingezeichnete Kurve; das heißt, der die Größenordnung von ΔG_z richtig wiedergebende Wert von Λ_{12} ist höher als der geometrische Mittelwert und liegt nahe dem arithmetischen Mittel 14,215 kcal. Die Abweichungen vom idealen Verhalten sind also wesentlich geringer, als man bei ausschließlichem Vorhandensein von Dispersionskräften erwarten würde. Es scheinen neben den allgemeinen endothermen gewisse bevorzugte exotherme Wechselwirkungen aufzutreten. Möglicherweise kann als Ursache hierfür eine geringe Tendenz zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken angesehen werden, wobei das elektronegative N-Atom des Triäthylamins als Elektronendonor fungieren und in eine gewisse Wechselwirkung mit einem durch Hyperkonjugation gelockerten Wasserstoffatom einer Methylgruppe des Mesitylens treten könnte.

Das Zellmodell liefert für $\Delta G_z/x_1 \cdot x_2$ als Funktion des Molenbruches, unter Zugrundelegung des Wertes $\Lambda_{12} = 14{,}168$ kcal, praktisch eine Gerade mit geringer Unsymmetrie (Abb. 5).

3. Das System Brombenzol-(1)—Cyclohexan

Die $\Delta G_z/x_1 \cdot x_2$-Kurven dieses Systems (Abb. 6) zeigen eine Unsymmetrie von etwa 20%. Die leichte Durchkrümmung der Kurven dürfte durch die Tendenz, gleichartige Moleküle als nächste Nachbarn zu bevorzugen, bedingt sein. Die Größe der Durchkrümmung entspricht auch der von der Theorie der streng regulären Mischung geforderten. Die Andeutungen einer Abnahme des Anstieges der Aktivitätskoeffizienten des Cyclohexans im *Henry*schen Grenzbereich bei 35° C und eventuell

auch bei 15° C (Abb. 3) liegen innerhalb der Fehlergrenzen und es kann daher nicht eindeutig entschieden werden, ob dieser Effekt reell ist.

Für den Vergleich mit dem Zellmodell benützen wir folgende Daten: $L'_{\text{Brombenzol}}$ (berechnet aus den eigenen Dampfdruckwerten) = = 10,34 kcal/Mol (25° C),

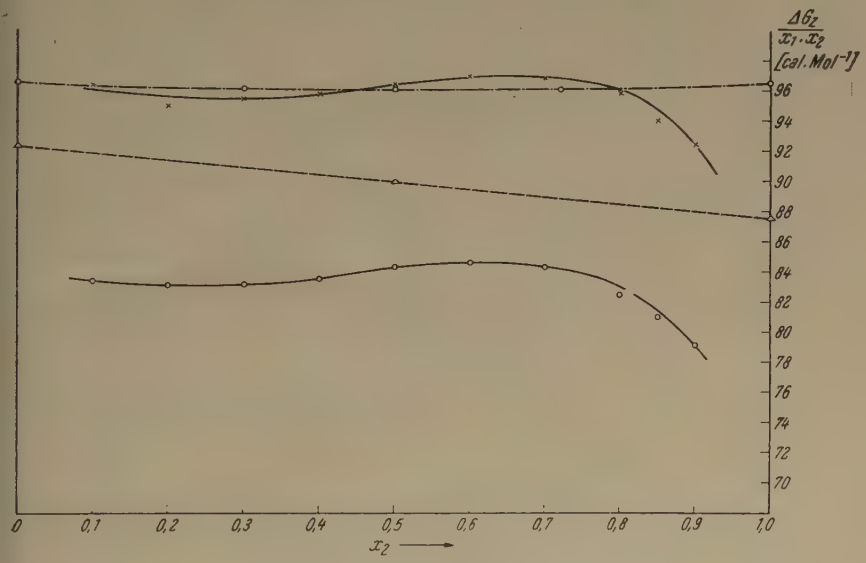


Abb. 5. $\frac{\Delta G_z}{x_1 \cdot x_2}$ des Systems Triäthylamin-(1)—Mesitylen

20° C: —×— experimentelle Werte;
–·–○–·– berechnet nach der Theorie der streng regulären Lösungen mit $z = 10$ und $N_L \cdot w = 96{,}47$ cal.
40° C: —○— experimentelle Werte;
–·–△–·– berechnet nach *Prigogine* und *Mathot* mit $A_{12} = 14{,}168$ kcal.

$L'_{\text{Cyclohexan}}$ (berechnet aus den eigenen Dampfdruckwerten) = = 7,66 kcal/Mol (25° C).

Mit diesen Werten erhält man für $A_{11} = 15{,}25$ kcal und für $A_{22} = = 11{,}30$ kcal. Rechnet man mit dem geometrischen Mittelwert für $A_{12} = 13{,}127$ kcal, so erhält man für 40° C:

$$\Delta G_z / x_1 \cdot x_2 = 213{,}0 + 24{,}30 \cdot \frac{1 + 0{,}1054 \cdot x_1}{1 + 0{,}3496 \cdot x_1 - 0{,}0262 \cdot x_1 \cdot x_2} \text{ [cal]}.$$

Diese Werte sind, verglichen mit den experimentellen, um etwa den Faktor 2 zu klein. Wählt man dagegen $A_{12} = 12{,}997$ kcal unter Konstanthaltung der A-Werte der Reinstoffe, so gelangt man für 25° C zu der Beziehung:

$$\Delta G_z/x_1 \cdot x_2 = 400{,}0 + 15{,}61 \cdot \frac{1 + 0{,}3083 \cdot x_1}{1 + 0{,}3496 \cdot x_1 - 0{,}0492 \cdot x_1 \cdot x_2} \text{ [cal]}.$$

Der die Größenordnung von ΔG_z richtig wiedergebende Wert von A_{12} liegt also unterhalb des geometrischen Mittelwertes. Bei diesem System dürfte die Voraussetzung, daß ein zentralsymmetrisches Potentialfeld vorliegt, nicht mehr zutreffen. Das Dipolmoment des Brombenzols sowie

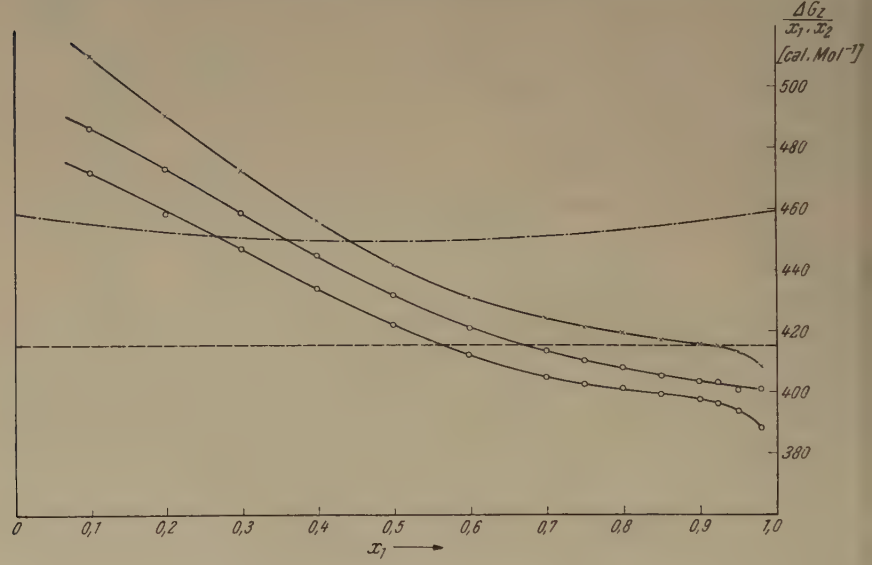


Abb. 6. $\frac{\Delta G_z}{x_1 \cdot x_2}$ des Systems Brombenzol-(1)—Cyclohexan

—×— experimentelle Werte bei 15° C;
—o— (obere Kurve) experimentelle Werte bei 25° C;
—o— (untere Kurve) experimentelle Werte bei 35° C;
—·—·— berechnet nach der Theorie der streng regulären Lösungen mit $z = 10$ und $N_L \cdot w = 459$ cal bei 25° C;
– – – – berechnet nach *Prigogine* und *Mathot* mit $A_{12} = 12{,}997$ kcal bei 25° C.

die gestaltliche Vorzugsrichtung innerhalb dieses Moleküls führen anscheinend zu Orientierungseffekten und bedingen dadurch die stärkeren Abweichungen vom idealen Verhalten.

Das Zellmodell liefert für $\Delta G_z/x_1 \cdot x_2$ praktisch eine nahezu horizontale Gerade (Abb. 6).

4. Zusammenfassende Bemerkung

Die Funktionen $\Delta G_z/x_1 \cdot x_2$ der untersuchten Systeme zeigen in mittleren Konzentrationsbereichen eine Durchkrümmung, die nach Größe und Richtung im Sinne der Theorie der streng regulären Mischung durch eine Verminderung der Zahl der A-B-Kontakte gedeutet werden

kann. Bei den Systemen I und III beobachtet man in den besonders sorgfältig untersuchten Bereichen geringer Konzentration der leichtflüchtigen Komponente eine mehr oder minder stark ausgeprägte Abnahme des Anstieges der Aktivitätskoeffizienten der flüchtigen Komponente. Im engen Zusammenhang mit diesem Verhalten steht das Auftreten geringer Maxima in den $\Delta G_z/x_1 \cdot x_2$-Diagrammen bzw. der Abfall dieser Funktion im gleichen Konzentrationsgebiet. Obwohl diese Effekte innerhalb der in Arbeit II[1] diskutierten Meßgenauigkeit liegen und die relativ große Unsicherheit der Messungen bei sehr kleinen Konzentrationen eindeutige Aussagen nicht erlaubt, sprechen doch die Konsistenz der Meßpunkte und ihre geringe Streuung von den ausgeglichenen Totaldruckkurven (siehe Abb. 2, 4 und 6 der Arbeit II[1]) für die Realität dieses Verhaltens, das auf Grund der bisherigen statistisch-mechanischen Modellvorstellungen nicht gedeutet werden kann.

Die geringen Abweichungen vom idealen Verhalten, die das System II zeigt, erlauben hier keine Aussagen.

Herrn Prof. Dr. *L. Ebert* danken wir ergebenst für seine weitreichende Unterstützung.

Zur Chemie des 4-Hydroxy-cumarins*

III. Mitteilung: Eine neue Synthese von in 3-Stellung substituierten 4-Hydroxy-cumarinen

Von

E. Ziegler** und **H. Junek**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingelangt am 15. Dezember 1955)

Beim Erhitzen von α-substituierten Malonsäure-diphenylestern auf 300° entstehen in ausgezeichneter Ausbeute in 3-Stellung substituierte 4-Hydroxy-cumarine. Der Reaktionsmechanismus dieses „thermischen Verfahrens" wird diskutiert.

In der Literatur sind für die Darstellung von in 3-Stellung substituierten 4-Hydroxy-cumarinen eine Reihe von Verfahren beschrieben worden. Zu erwähnen ist vor allem die Synthese von *M. A. Stahmann* und Mitarbeitern[1] und die von *C. Mentzer* und Mitarbeitern[2]. Die erstere bedient sich der Kondensationsfähigkeit acylierter Salicylsäure-methylester mit metallischem Natrium, die letztere der Kondensationsfähigkeit von Phenolen mit substituierten Malonsäure-diäthylestern. Von einiger Bedeutung ist auch das Verfahren nach *J. Boyd* und Mitarbeitern[3]. In diesem Falle wird die Reaktion zwischen o-Acylphenolen und Kohlen-

* Herrn Prof. Dr. *H. Staudinger* zum 75. Geburtstag gewidmet.

** Nach einem Vortrag, gehalten in Zürich am 27. VII. 1955 (XIV. Internationaler Chemiekongreß) bzw. in München am 15. IX. 1955 (Hauptversammlung der Gesellschaft deutscher Chemiker).

[1] *M. A. Stahmann, J. Wolff* und *K. P. Link*, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 2285 (1943).

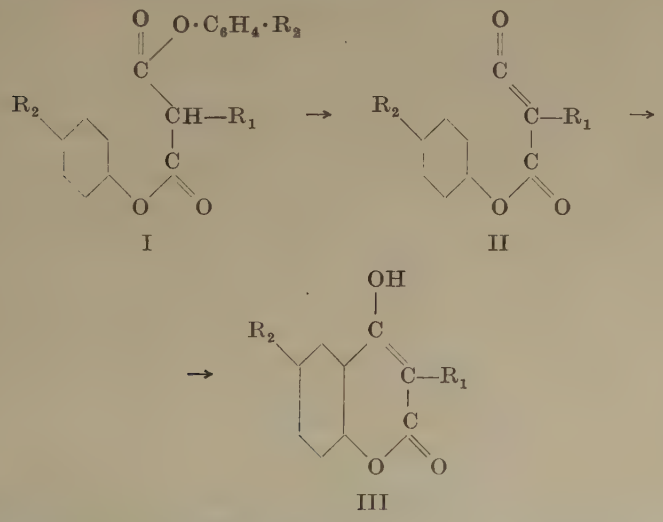
[2] *G. Urbain* und *C. Mentzer*, Bull. soc. chim. France **1944**, 171. — *C. Mentzer, D. Meunier, J. Lecocq* und *D. Billet*, ebenda **1945**, 430. — *C. Mentzer, P. Vercier* und *D. Molho*, ebenda **1949**, 749; **1950**, 1248; C. r. acad. sci., Paris **223**, 1674 (1951).

[3] *J. Boyd, A. Robertson* und *W. B. Whalley*, J. Chem. Soc. London **1948**, 174.

säure-diäthylester benützt. Die Ausbeuten liegen aber bei allen Synthesen fast durchwegs unter 50%.

Einen Fortschritt brachte schließlich das Verfahren von *E. Ziegler* und *H. Junek*[4], welches in der Cyclisierung α-substituierter Malonsäure-diphenylester mit $AlCl_3$ bei 180° besteht. Bei Malonestern, die am α-C-Atom eine verzweigte Gruppe, wie die Isopropyl- oder Isoamyl- bzw. auch die Benzylgruppe tragen, versagt dieses Verfahren. Unter Absprengung der jeweiligen Seitenkette entsteht hier lediglich 4-Hydroxy-cumarin.

Da das 3-Benzyl-4-hydroxy-cumarin bzw. dessen Derivate physiologisch interessant sind (als Anticoagulantia), versuchten wir das erwähnte „katalytische Verfahren" durch ein milder verlaufendes zu ersetzen. Dies gelang uns durch Erhitzen von α-substituierten Malonsäure-diphenylestern I in Abwesenheit von Katalysatoren auf 300°.



Die Ergebnisse, die dieses „thermische Verfahren"[5] bringt, sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

Bei Temperaturen unterhalb 300° sinken die Ausbeuten rasch ab, wie das Beispiel des Phenylmalonsäure-diphenylesters (Tabelle 2) zeigt.

Nicht ausnützbar ist das „thermische Verfahren" zur Herstellung des 4-Hydroxy-cumarins selbst. Diese Tatsache läßt sich mit der intermediären Entstehung von Ketenestern II erklären. Bei den *α-substituierten* Malonsäure-diphenylestern I ist unter Abspaltung von Phenol die Bildung

[4] Mh. Chem. 86, 29 (1955).
[5] Schweizer Patentanmeldung Nr. 9217 vom 17. VIII. 1954.

Tabelle 1

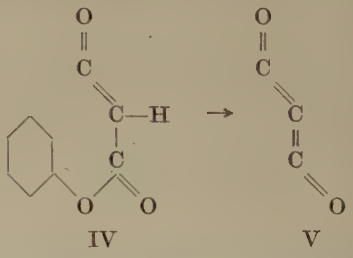
Subst. R_1, R_2	°C Schmp.	Zeit in Min.	Ausbeute % therm.	Ausbeute % katalyt.	Ausbeute % früherer Autoren
$R_1 = CH_3$	226	60	*65*	57	*M* 67
$R_1 = C_2H_5$	154	90	*96*	74	*St* 28
$R_1 = C_3H_7$	139	120	*93*	60	*St* 23
$R_1 = C_3H_7$iso	170	90	*73*	—	*St* 30
$R_1 = C_4H_9$	157	120	*91*	85	*St* 26
$R_1 = C_5H_{11}$	135	60	*81*	84	*St* 30
$R_1 = C_5H_{11}$iso	122	90	*91*	—	—
$R_1 = C_6H_{13}$	150	60	*80*	77	—
$R_1 = C_6H_5$	230	35	*98*	80	*M* 43
$R_1 = CH_2 \cdot C_6H_5$	202	30	*97*	—	*St* 22
$R_1 = CH_2 \cdot C_6H_5$, $R_2 = C_6H_5$	196	45	*80*	—	
$R_1 = R_2 = CH_2 \cdot C_6H_5$	203	45	*82*	—	

($R_2 = H$ ....)

relativ stabiler Ketenester (II) möglich, die sich dann bei den hohen Temperaturen unter Cyclisierung zu III stabilisieren. Bei den in α-Stellung *nicht substituierten* Malonsäure-diphenylestern entstehen zwischendurch wohl auch Ketenester IV, die aber, wenn sie nicht durch $AlCl_3$ sofort abgefangen werden, in Phenol und Kohlensuboxyd V zerfallen.

Tabelle 2

°C Temp.	Zeit in Min.	Ausb. %
300	35	98
260	40	93
240	100	60
220	140	14
200	210	3,5

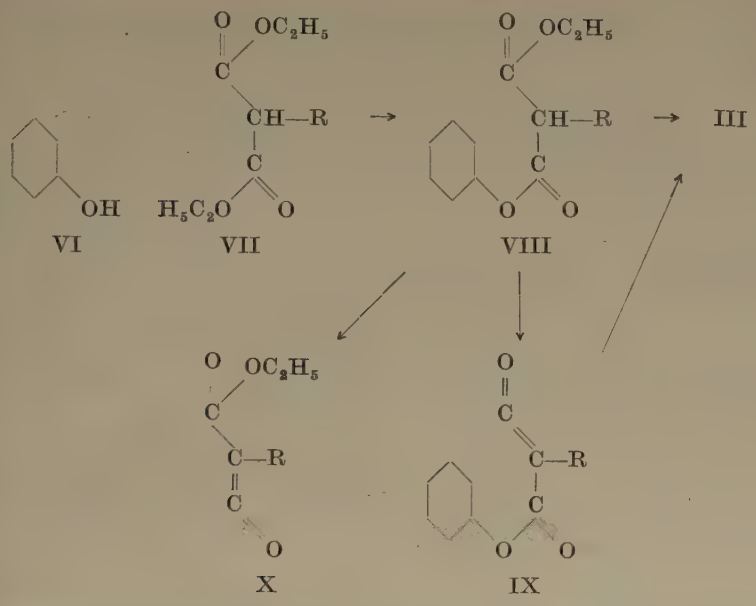


IV V

Da aber solche Ausweichreaktionen bei den α-substituierten Malonsäure-diphenylestern (I) unmöglich sind, verlaufen in diesen Fällen die Cyclisierungen zu III so glatt.

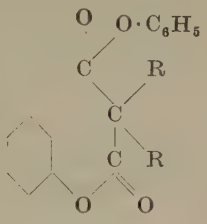
Durch diese Interpretation wird auch der Mechanismus der relativ schlecht verlaufenden Synthese nach *C. Mentzer*[2] verständlich. *C. Mentzer* nimmt an, daß vorerst aus Phenol (VI) und dem α-substituierten Malonsäure-diäthylester VII der gemischte Ester VIII und aus diesem durch Abgabe von Alkohol III entsteht.

Um diese Ansicht zu überprüfen, haben wir den Äthylmalonsäure-äthyl-phenylester (VIII, $R = C_2H_5$) synthetisiert und ihn der thermischen Behandlung unterworfen. Nach dreistündiger Reaktionsdauer entstanden 31%, nach vierstündiger 56% 3-Äthyl-4-hydroxy-cumarin (gegenüber 96%, siehe Tabelle 1). Diese relativ geringe Ausbeute ist



nun durch die asymmetrische Struktur des gemischten Esters VIII, der sowohl zu IX als auch zu X zerfällt, bedingt. Die eventuelle Bildung von X ist nun die Ursache für die geringe Ausbeute an III.

Diese Ketenestertheorie gewinnt durch das thermische Verhalten folgender α,α-disubstituierter Malonsäure-diphenylester (XI und XII) sehr an Wahrscheinlichkeit. Der Diäthylmalonsäure-diphenylester XI sowie der analog gebaute Dibutylester XII lassen sich nach dem „thermischen Verfahren" nicht cyclisieren, da eine intermediäre Bildung von Ketenestern hier unmöglich erscheint. $AlCl_3$ dagegen erzwingt in diesen Fällen unter teilweiser bzw. vollkommener Absprengung der α-ständigen Seitenketten einen Ringschluß. So entsteht auf XI 3-Äthyl-4-hydroxy-cumarin und aus XII das unsubstituierte 4-Hydroxy-cumarin. Die Eliminierung der Seitenketten erfolgt aber wohl primär aus den Estern unter Bildung von Verbindungen vom Typ I, die dann leicht einer Ketenisierung und somit auch der Cyclisierung zugänglich sind.



XI $R = C_2H_5$
XII $R = C_4H_9$

Experimenteller Teil

(Mikroelementaranalysen: *R. Kretz*)

1. *3-Methyl-4-hydroxy-cumarin*[2, 4]. 2 g Methylmalonsäure-diphenylester[4] werden in einem Kölbchen mit aufgesetztem Kühlrohr 1 Std. auf 300° er-

hitzt. Die nach dem Erkalten kristallin erstarrende Masse wird aus NaOH-HCl umgefällt und aus Eisessig gereinigt. Nadeln vom Schmp. 226°; Ausbeute 0,85 g = 65%.

$C_{10}H_8O_3$. Ber. C 68,17, H 4,57. Gef. C 68,37, H 4,63.

2. *3-Äthyl-4-hydroxy-cumarin*[1, 4]. 4 g Äthylmalonsäure-diphenylester[4] werden 90 Min. auf 300° erhitzt. Aus verd. Alkohol Nadeln vom Schmp. 154°. Ausbeute 2,5 g = 96%.

3. *3-Propyl-4-hydroxy-cumarin*[1, 4]. 4 g Propylmalonsäure-diphenylester werden 120 Min. auf 300° erhitzt. Die Flüssigkeit beginnt mit zunehmender Reaktionsdauer stark zu sieden. Aus viel Wasser Nadeln vom Schmp. 137°. Ausbeute 2,55 g = 93%.

4. *3-Isopropyl-4-hydroxy-cumarin*[1]. 4 g Isopropylmalonsäure-diphenylester[4] werden 90 Min. auf 300° erhitzt und dann das Rohprodukt aus NaOH-HCl umgefällt. Aus verd. Alkohol Balken vom Schmp. 170°. Ausbeute 2 g = = 73%.

$C_{12}H_{12}O_3$. Ber. C 70,57, H 5,92. Gef. C 70,69, H 6,09.

5. *3-Butyl-4-hydroxy-cumarin*[1, 4]. Aus 4 g Butylmalonsäure-diphenylester[6] entstehen unter analogen Bedingungen 2,55 g = 91% 3-Butyl-4-hydroxy-cumarin. Aus verd. Alkohol Nadeln vom Schmp. 157°.

6. *3-Amyl-4-hydroxy-cumarin*[1, 4]. Aus Amylmalonsäure-diphenylester[6] entstanden Balken vom Schmp. 135°. Ausbeute 81%.

7. *3-Isoamyl-4-hydroxy-cumarin.* 10 g Isoamylmalonsäure-diphenylester[6] werden 90 Min. auf 300° erhitzt. Aus verd. Alkohol Nadeln vom Schmp. 122°. Ausbeute 6,45 g = 91%.

$C_{14}H_{16}O_3$. Ber. C 72,39, H 6,94. Gef. C 72,38, H 7,01.

8. *3-Hexyl-4-hydroxy-cumarin*[4]. Aus 4 g Hexylmalonsäure-diphenylester[6] entstehen unter analogen Bedingungen (60 Min.) 2,25 g = 80% aus Alkohol kristallisierende Plättchen vom Schmp. 150°.

9. *3-Phenyl-4-hydroxy-cumarin*[2, 4]. 4 g Phenylmalonsäure-diphenylester[6] geben nach 35 Min. (300°) 2,8 g = 98%. Aus Alkohol Plättchen vom Schmp. 230°.

10. *3-Benzyl-4-hydroxy-cumarin*[2]. 4 g Benzylmalonsäure-diphenylester[6] werden 30 Min. auf 300° erhitzt, das Rohprodukt umgefällt und dann aus Alkohol kristallisiert; Stäbchen vom Schmp. 202°; Ausbeute 2,85 g = 97%.

$C_{16}H_{12}O_3$. Ber. C 76,17, H 4,79. Gef. C 76,40, H 5,05.

11. *3-Benzyl-4-hydroxy-6-phenyl-cumarin.* 9 g Benzylmalonsäure-(4-hydroxy-diphenyl)-diester[6] werden in einem 100 ml Weithalskolben mit aufgelegtem Uhrglas durch 45 Min. auf 300° erhitzt. Das bei der Reaktion freiwerdende p-Phenyl-phenol schlägt sich auf diesem nieder. Nach Reinigung des Rohproduktes durch H_2O-Dampfdestillation kristallisiert man aus Toluol-Xylol oder Eisessig. Spieße vom Schmp. 196°; Ausbeute 4,8 g = 80%.

$C_{22}H_{16}O_3$. Ber. C 80,47, H 4,91. Gef. C 80,67, H 4,77.

12. *3,6-Dibenzyl-4-hydroxy-cumarin.* 12 g Benzylmalonsäure-(4-hydroxy-diphenyl-methan)-diester[6] werden in einem Schwertkolben 45 Min. auf 300° erhitzt. Nach dem Erkalten setzt man eine Kapillare ein und destilliert bei 240°/12. Es gehen dabei zirka 3,2 g 4-Hydroxy-diphenylmethan über.

[6] Wurde in den Laboratorien der J. R. Geigy A. G. (Basel) synthetisiert.

Der Rückstand gibt aus Alkohol Nadeln vom Schmp. 202 bis 203°. Löslich auch in Toluol, Xylol oder Eisessig. Ausbeute 6,4 g = 82%.

$C_{23}H_{18}O_3$. Ber. C 80,68, H 5,30. Gef. C 80,78, H 5,19.

13. *Äthylmalonsäure-äthyl-phenylester.* 8 g Äthylmalonsäure-monoäthylester werden mit 4,7 g Phenol und 7,6 g $POCl_3$ 45 Min. auf 100° erhitzt. Nach Schütteln des Rohproduktes mit verd. NaOH scheidet sich ein Öl ab, das nach der Isolierung bei 153°/11 bzw. 166°/17 siedet. Ausbeute 6,5 g = = 55%.

$C_{13}H_{16}O_4$. Ber. C 66,08, H 6,82. Gef. C 66,24, H 6,78.

Durch 3- bzw. 4stünd. Erhitzen dieses gemischten Esters auf 300° bildet sich 3-Äthyl-4-hydroxy-cumarin vom Schmp. 154°. Ausbeute 31 bzw. 56%.

14. *Diäthylmalonsäure-diphenylester*[7]. 3,2 g Diäthylmalonsäure und 3,7 g Phenol werden mit 3,5 ml $POCl_3$ 20 Min. auf 145° erhitzt. Das mit verd. NaOH behandelte und mit H_2O gut gewaschene Rohprodukt wird ausgeäthert, getrocknet und dann destilliert. $Sdp._{15}$ 215 bis 220°. Ausbeute 5 g = 78%.

Bei der Kondensation mit $AlCl_3$ (180°) entsteht aus dem Ester XI in geringer Ausbeute 3-Äthyl-4-hydroxy-cumarin.

15. *Dibutylmalonsäure-diphenylester.* 17,3 g Dibutylmalonsäure, 15,2 g Phenol und 16 g $POCl_3$ werden 20 Min. auf 140° erhitzt. Den ätherischen Auszug destilliert man im Vak. $Sdp._{13}$ 235 bis 237°, Schmp. 42°.

$C_{23}H_{28}O_4$. Ber. C 74,97, H 7,65. Gef. C 75,20, H 8,08.

Die Kondensation des Esters XII mit $AlCl_3$ (180°) gibt in geringer Menge 4-Hydroxy-cumarin.

Für die großzügige Unterstützung, die unserer Arbeit durch die *J. R. Geigy A. G.*, Basel, zuteil wurde, sagen wir Dank.

[7] *Beilsteins* Handbuch der Organischen Chemie, 4. Aufl., 1. Ergänzungsw. Bd. VI, S. 88.

Zur Chemie des 4-Hydroxy-cumarins*

IV. Mitteilung: Eine Synthese des 3-(1′-Phenyl-propyl)-4-hydroxy-cumarins[1]

Von

H. Junek und **E. Ziegler**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingelangt am 15. Dezember 1955)

Bei der thermischen Behandlung von α-substituierten Malonsäure-phenolestern entstehen 3-substituierte 4-Hydroxy-cumarine[2], daneben mitunter aber auch Derivate des 4′-Hydroxy-(1,2-pyrono-5′,6′ : 3,4-cumarins).

Nach *E. Ziegler* und *H. Junek*[2] entstehen beim Erhitzen von α-substituierten Malonsäure-diphenylestern auf etwa 300° („thermisches Verfahren") allgemein nur in 3-Stellung substituierte 4-Hydroxy-cumarine. Eine Ausnahme macht jedoch, wie wir zeigen wollen, der (1′-Phenyl-propyl)-malonsäure-diphenylester I. Dieser Ester gibt nämlich bei der thermischen Behandlung (230 bis 240°) neben 3-(1′-Phenyl-propyl)-4-hydroxy-cumarin IV noch 3′-(1′-Phenyl-propyl)-4′-hydroxy-(1,2-pyrono-5′,6′ : 3,4-cumarin) IX und Propenylbenzol VI. Bei höheren Temperaturen (280 bis 320°) entstehen nur VI und IX.

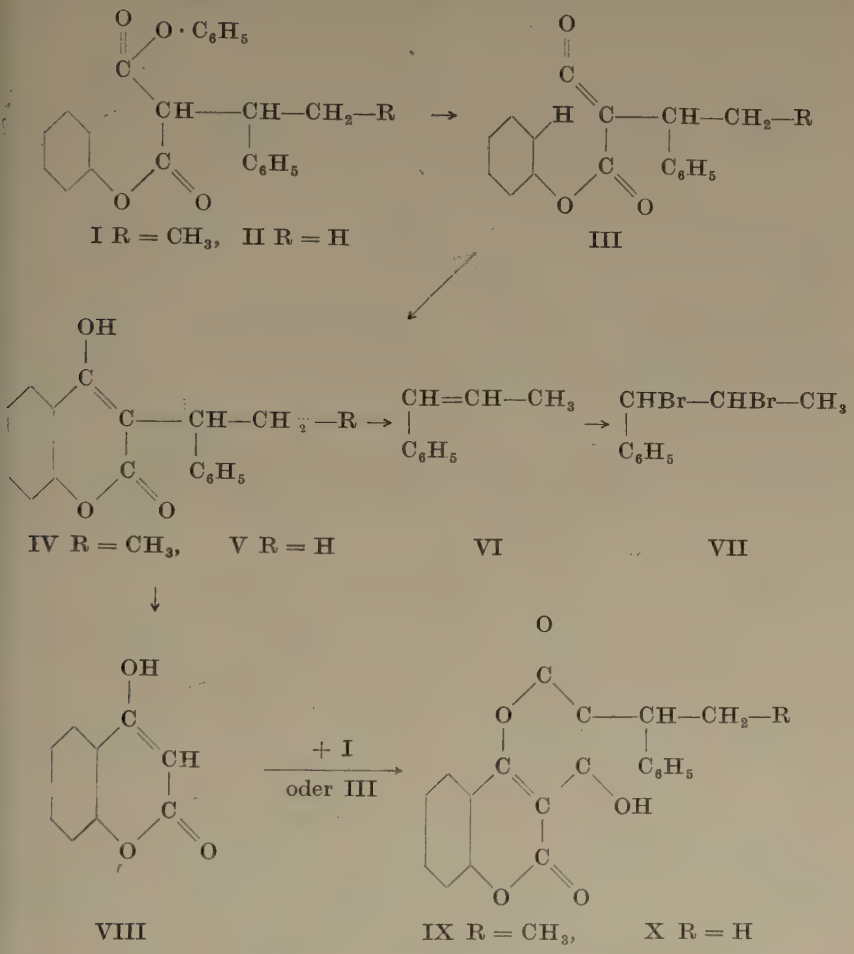
Die Möglichkeit einer gleichzeitigen Bildung von IV, VI und IX aus I gibt nebenstehendes Reaktionsschema wieder.

Danach müßte vorerst aus I das 4-Hydroxy-cumarin-Derivat IV und aus diesem nach Abspaltung von Propenyl-benzol (VI) 4-Hydroxy-cumarin (VIII) entstehen. VIII müßte dann weiterhin mit dem Ausgangs-

* Herrn Prof. Dr. *A. Wacek* zum 60. Geburtstag gewidmet.

[1] 3-(1′-Phenyl-propyl)-4-hydroxy-cumarin ist eine stark hämorrhagisch wirkende Substanz und identisch mit „*Marcoumar*" *Roche* [synthetisiert von *Grüssner*, *Hegedüs* und *Winterstein*, F. Hoffmann-La Roche A. G., Basel; siehe auch *R. Jürgens*, Schweiz. Med. Wschr. **20**, 471 (1953)].

[2] Mh. Chem. **87**, 212 (1956).



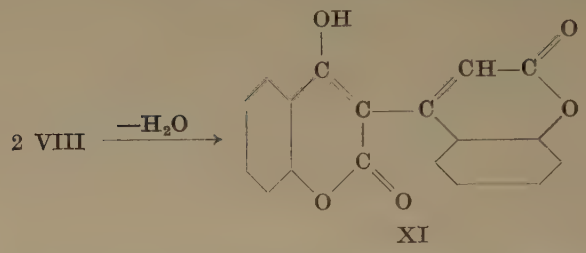
ester I (unter Umesterung) oder mit III (Ketenesteranlagerung) zu IX reagieren.

Dieses Reaktionsschema gewinnt durch eine Reihe von experimentellen Tatsachen an Beweiskraft wie:

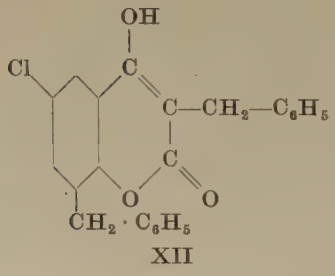
1. Durch die Isolierung des 3-(1′-Phenyl-propyl)-4-hydroxy-cumarins IV und des Propenyl-benzols VI in Form der Dibromverbindung VII.

2. Durch die von uns an IV beobachtete thermische Instabilität, die den leichten Zerfall in VI und VIII bedingt. 4-Hydroxy-cumarin VIII wird allerdings als solches nicht gefunden, da es unter diesen Bedingungen zu 3-Cumarinyl-(4′)-4-hydroxy-cumarin XI reagiert.

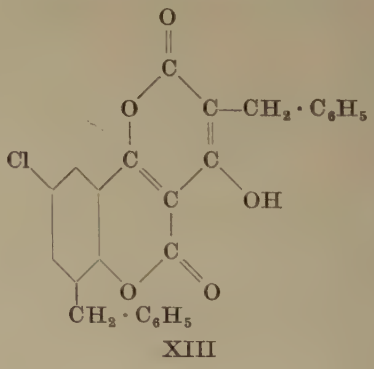
3. Schließlich durch die glatte Bildung von IX (63%) aus 4-Hydroxy-cumarin (VIII) und dem Ester I.



Analog dem Ester I verhält sich der homologe 3-(1′-Phenyl-äthyl)-malonsäure-diphenylester II. Er gibt beim Erhitzen auf 180° 3-(1′-Phenyl-äthyl)-4-hydroxy-cumarin V und den Tricyclus X. Ein etwas anderes Verhalten zeigt der Benzylmalonsäure-bis-(2-hydroxy-5-chlor-diphenylmethan)-ester. Aus diesem bildet sich nach 2stündiger Reaktionsdauer (300°) nur 3,8-Dibenzyl-6-chlor-4-hydroxy-cumarin XII, während nach 3 Stdn. vorwiegend 4′-Hydroxy-3′,8-dibenzyl-6-chlor-(1,2-pyrono-5′,6′ : 3,4-cumarin) entsteht.



XII



XIII

Experimenteller Teil

(Mikroelementaranalysen: *R. Kretz*)

1. *3-(1′-Phenyl-propyl)-4-hydroxy-cumarin IV*[1]. 3 g (1′-Phenyl-propyl)-malonsäure-diphenylester[3] werden 6 Stdn. auf 230 bis 240° erhitzt. Das Reaktionsgemisch, bestehend aus I, IV, VI, IX und Phenol, wird aus NaOH-HCl umgefällt (12 Stdn. stehen lassen) und der dabei anfallende Teil dann mit heißem Alkohol behandelt. Nach dem Abkühlen fällt daraus IX, während IV erst nach Zugabe von Wasser erhalten werden kann. IV kristallisiert aus verd. Methanol in Balken vom Schmp. 175 bis 176°. Ausbeute 0,3 g = = 15%.

$C_{18}H_{16}O_3$. Ber. C 77,12, H 5,75. Gef. C 77,45, H 5,77.

2. *3′-(1′-Phenyl-propyl)-4′-hydroxy-(1,2-pyrono-5′,6′ : 3,4-cumarin) IX.* a) Das aus Alkohol anfallende Produkt (siehe Vers. 1) kristallisiert aus Dioxan-

[3] Wurde in den Laboratorien der J. R. Geigy A. G. (Basel) synthetisiert.

Wasser oder Eisessig in langen Balken vom Schmp. 204°. $FeCl_3$-Reaktion in Dioxan ist positiv (dunkelrot).

$C_{21}H_{16}O_5$. Ber. C 72,40, H 4,63. Gef. C 72,61, 72,36, H 4,74, 4,67.

b) 3 g des Esters I werden entweder 1 Std. auf 280° oder 10 Min. auf 320° erhitzt. Das in diesem Falle von IV freie Rohprodukt reinigt man durch Anreiben mit Alkohol. Ausbeute 0,7 g = 50%. Schmp. 204°.

c) Die beste Ausbeute an IX erhält man bei der Umsetzung von 4-Hydroxy-cumarin (1,6 g) mit dem Ester I (4,1 g). Reaktionszeit 30 Min., Temp. 270°. Ausbeute 2,2 g = 63%. Aus Eisessig Balken vom Schmp. 204°.

3. *Dibrom-propenyl-benzol VII.* 3,5 g Ester I werden 40 Min. auf 290 bis 300° erhitzt und das freiwerdende Propenylbenzol VI abdestilliert. Zur Entfernung des Phenols schüttelt man das Destillat mit Lauge und extrahiert VI anschließend mit Äther. Die von H_2O befreite ätherische Lösung versetzt man bei 0° mit 5 ml Brom und reinigt das nach Verdunsten des Äthers verbleibende Rohprodukt aus verd. Alkohol. Schmp. und Mischschmp. liegt bei 65°.

4. *3-Cumarinyl-(4')-4-hydroxy-cumarin XI.* a) 0,15 g 3-(1'-Phenyl-propyl)-4-hydroxy-cumarin IV werden 10 Min. auf 300° erhitzt. Nach Anreiben des Rohproduktes mit Alkohol und Reinigen aus Nitrobenzol verbleiben Nadeln vom Schmp. 298°.

b) Eine Lösung von 8 g 4-Hydroxy-cumarin VIII in 4 g Phenol (in Abwesenheit eines Lösungsmittels verläuft diese Reaktion außerordentlich schlecht) wird 45 Min. auf 300° erhitzt. Nach analoger Aufarbeitung fallen 3,9 g Substanz = 52% vom Schmp. 298° an.

$C_{18}H_{10}O_5$. Ber. C 70,59, H 3,29. Gef. C 70,48, H 3,60.

Bei der Acetylierung mit Acetanhydrid bildet sich *3-Cumarinyl-(4')-4-acetoxy-cumarin.* Aus Eisessig-H_2O oder Alkohol gereinigt, schmilzt das Acetat bei 216°.

$C_{20}H_{12}O_6$. Ber. C 68,96, H 3,47. Gef. C 69,20, H 3,68.

5. *3-(1'-Phenyl-äthyl)-4-hydroxy-cumarin V.* 2,5 g (1'-Phenyl-äthyl)-malonsäure-diphenylester[3] II werden 1 Std. auf 280° erhitzt. Nach Behandeln des Rohproduktes mit heißem Alkohol fällt der Tricyclus X. Nach Zugabe von H_2O zum alkohol. Filtrat erhält man V. Diese Verbindung kristallisiert aus verd. Alkohol, Essigester oder Amylacetat. Stäbchen aus Essigester vom Schmp. 202°. Ausbeute 0,2 g.

$C_{17}H_{14}O_3$. Ber. C 76,67, H 5,29. Gef. C 76,98, H 5,41.

6. *3'-(1'-Phenyl-äthyl)-4'-hydroxy-(1,2-pyrono-5',6' : 3,4-cumarin) X.* Das aus Alkohol anfallende Produkt (siehe Vers. 5) kristallisiert aus wäßr. Dioxan bzw. Eisessig in viereckigen Platten. Schmp. 190°, $FeCl_3$-Reaktion braunrot. Ausbeute 0,3 g.

$C_{20}H_{14}O_5$. Ber. C 71,84, H 4,22. Gef. C 71,94, H 4,49.

7. *3,8-Dibenzyl-6-chlor-4-hydroxy-cumarin XII.* 7 g Benzylmalonsäure-bis-(2-hydroxy-5-chlor-diphenylmethan)-ester[3] werden 2 Stdn. auf 300° erhitzt und dann die Schmelze umgefällt. Das gefällte Rohprodukt (12 Stdn. stehen lassen!) reibt man mit Alkohol an und reinigt aus verd. Methanol. Stäbchen vom Schmp. 196°, Ausbeute 1,7 g = 36%.

$C_{23}H_{17}O_3Cl$. Ber. C 73,30, H 4,54. Gef. C 73,51, H 4,60.

8. *4'-Hydroxy-3',8-dibenzyl-6-chlor-(1,2-pyrono-5',6' : 3,4-cumarin) XIII.* Benzylmalonsäure-bis-(2-hydroxy-5-chlor-diphenyl)-ester wird 3 Stdn. auf 300° erhitzt. Nach dem Umfällen aus NaOH-HCl löst man aus dem Rohprodukt die geringe Menge an XII mit Alkohol heraus und reinigt den Rückstand aus Eisessig oder Amylacetat. Stäbchen vom Schmp. 206°.

$C_{26}H_{17}O_5Cl$. Ber. C 70,19, H 3,85. Gef. C 70,34, H 3,93.

$FeCl_3$-Reaktion in Dioxan rot.

Für die weitgehende Unterstützung, die unserer Arbeit durch die *J. R. Geigy A. G.*, Basel, zuteil wurde, sagen wir Dank.

Zur katalytischen Oxydation von Sulfitablaugen*

Von
K. Schwabe

(Versuche von E. Weidlich, M. Richter und W. Hirsch)

Aus dem Institut für Elektrochemie der Technischen Hochschule Dresden

Mit 3 Abbildungen

(Eingelangt am 2. Jänner 1956)

Es wird gezeigt, daß es prinzipiell möglich ist, durch eine katalytische Oxydation mit Luftsauerstoff den biologischen Sauerstoffbedarf der Sulfitablaugen, insbesondere der Waschwässer, weitgehend zu reduzieren. Dabei läßt sich die Belüftungsdauer auf eine Zeit von 24 Stdn. senken, die wirtschaftlich noch tragbar erscheint.

Durch die Arbeiten von *Wacek*[1], *Kratzl*[2], *Freudenberg*[3], *Hibbert*[4] und anderen ist die Struktur des Lignins und auch der Ligninsulfonsäuren weitgehend aufgeklärt worden. Sicher lassen sich nunmehr daraus eine Reihe von technischen Einsatzmöglichkeiten für die Ligninsulfonsäuren ableiten, die zu einer nutzbringenden Verwendung dieser bisher so lästigen Abfallprodukte der Zellstoffindustrie führen. Da sie aber in so

* Herrn Prof. Dr. *A. Wacek* zum 60. Geburtstag gewidmet.

[1] Vgl. z. B. *A. Wacek*, Österr. Chem.-Ztg. **54**, 51 (1953); J. Polymer. Sci. **3**, 539 (1948); Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 516 (1944) und ältere Jahrgänge der Zeitschrift.

[2] Siehe *K. Kratzl* und Mitarbeiter, Mh. Chem. **85**, 1046 (1954); **83**, 137 (1952); **78**, 173, 376 (1948) und frühere Arbeiten.

[3] Vgl. z. B. *K. Freudenberg*, Chem. Ber. **88**, 10, 6/7, 626 (1955) sowie ältere Arbeiten in dieser Zeitschrift; Chem.-Ztg. **74**, 12 (1950); Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe, Bd. II (1939).

[4] Vgl. *H. Hibbert*, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 1208 (1947) und ältere Jahrgänge dieser Zeitschrift. Über die Druckoxydation über 100° mit dem Ziel der Vanillingewinnung vgl. z. B. *W. Lautsch, E. Plankenhorn* und *F. Klink*, Angew. Chem. **53**, 450 (1940).

ungeheuren Mengen anfallen, erscheint es noch immer fraglich, ob durch eine Verwendung als Ausgangsmaterial für organische Zwischenprodukte oder dergleichen ihre vollständige Unterbringung gelingt. Es kommt hinzu, daß ein erheblicher Teil der Ligninsulfonsäuren in Form von Waschwässern beim Sulfitprozeß in so großer Verdünnung anfällt (etwa 1%ige Lösung), daß eine Isolierung selbst dann kaum wirtschaftlich sein dürfte, wenn daraus hochwertige Produkte hergestellt werden könnten. Anderseits verbrauchen auch diese Waschwässer noch so viel Sauerstoff, daß sie beim Eintritt in den Fluß dessen biologischen Sauerstoffhaushalt empfindlich zu stören und dabei erheblichen Schaden anzurichten vermögen. Es war daher naheliegend, diese verdünnten ligninsulfonsäurehaltigen Abwässer der Sulfitzellstoffindustrie vor dem Einleiten in den Fluß wenigstens insofern unschädlich zu machen, als man ihr Reduktionsvermögen durch Oxydation weitgehend zu beseitigen und damit die Absenkung des biologischen Sauerstoffgehaltes im Fluß zu verhindern versucht.

Als Oxydationsmittel kommt dabei aus wirtschaftlichen Gründen nur Luftsauerstoff in Betracht. Wenn man nun versucht, verdünnte Sulfitablaugen durch Belüften zu oxydieren, so treten verschiedene Schwierigkeiten auf, mit deren Überwindung wir uns in einer Reihe von Untersuchungen, über die hier kurz zusammenfassend berichtet werden soll, beschäftigt haben.

Wenn man in Sulfitablaugen Luft oder andere Gase einleitet, so tritt eine sehr kräftige und im technischen Betrieb lästige Schaumbildung auf, die sich z. B. auch bei der Hefeerzeugung zunächst als sehr störend erwiesen hat[5]. Außerdem ist die Oxydationsgeschwindigkeit durch Luftsauerstoff sehr gering, wenn man nicht bei erhöhter Temperatur und im alkalischen Medium arbeitet.

Wir haben daher nach Kontakten gesucht, die die Oxydation erheblich beschleunigen und dabei gleichzeitig die Schaumbildung dazu benutzt, um die Berührungsfläche zwischen Lösung, Sauerstoff und Kontakt sehr stark zu vergrößern. Als Kontakt kamen Kombinationen von Schwermetalloxyden, die auf grobkörnigen Trägermassen (maximal Haselnußgröße) niedergeschlagen waren, zur Verwendung[6]. Diese Kontakte wurden in Glasröhren eingefüllt und die verdünnte Ablauge im wesentlichen in Form von Schaum durch den Kontaktraum hindurchgedrückt. Dazu diente die in Abb. 1 wiedergegebene Apparatur.

[5] Siehe z. B. *E. Schmidt*, Papierfabrikant Jg. 1943; 43. Umschau **42**, 26 (1944).

[6] Über die Wirksamkeit der verschiedenen Katalysatoren wird an anderer Stelle berichtet werden. Vgl. auch *M. Richter*, Dissertation T. H. Dresden (1955) sowie *E. Weidlich*, Dissertation Dresden (1954) und die dort angegebene Literatur.

Mittels einer Schlauchpumpe[7] wird die Ablauge gemeinsam mit Luft angesaugt. Dabei wird sie weitgehend zerschäumt und der Schaum gemeinsam mit weiterer Luft bzw. Sauerstoff durch die Pumpe in das Kontaktrohr gedrückt. Die Lauge läuft dann in den Behälter zum Teil noch als Schaum zurück, aus dem sie von neuem angesaugt und über den Kontakt gefördert wird. An diese Apparatur, die sich in einem Luftthermostaten befindet, ist eine Gasbürette angeschlossen, die den Sauerstoffverbrauch

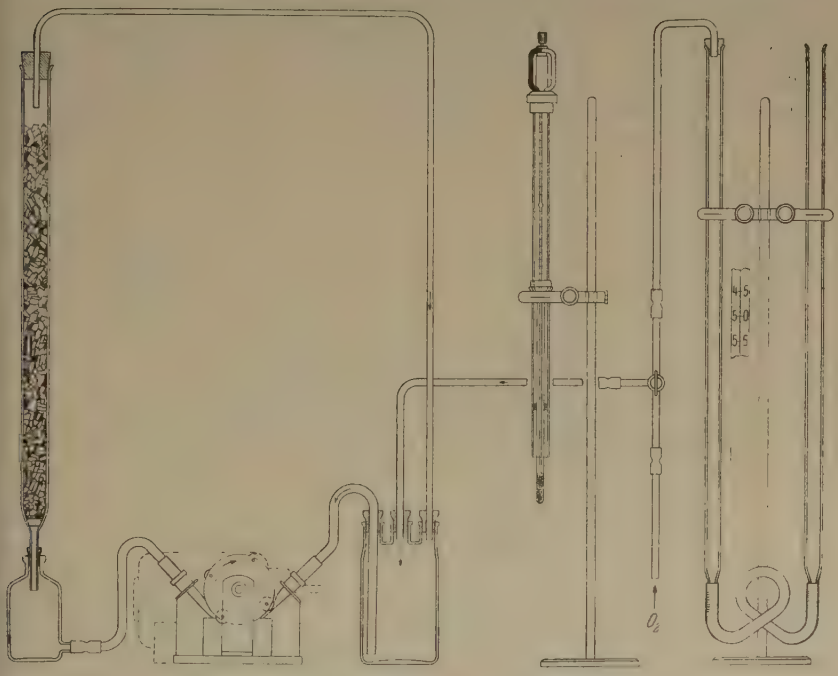


Abb. 1. Katalytische Oxydation von Sulfitablauge

und damit die Oxydationsgeschwindigkeit in ccm O_2/Std. zu messen gestattet. Diese Umlaufapparatur gewährleistet eine sehr innige Vermischung von Sauerstoff und Ablauge an der Kontaktoberfläche und läßt sich verhältnismäßig leicht in den technischen Maßstab übertragen. Der Luftthermostat war von 20 bis 60° regelbar, so daß die Temperaturabhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit untersucht werden konnte. Die Ablauge wurde dabei auf die Thermostatentemperatur elektrisch vorgewärmt.

Orientierende Versuche über die Wirksamkeit von Katalysatoren wurden

[7] Die Leistung der Schlauchpumpe, bei der durch einen möglichst elastischen Gummi- oder Polyvinylchloridschlauch mittels an einer rotierenden Scheibe drehbar befestigter Röllchen das Fördergut hindurchgequetscht wird, läßt sich durch Veränderung der Drehzahl der rotierenden Scheibe in weiten Grenzen variieren, die Förderhöhe beträgt 2 bis 3 m und mehr.

öfters in Schüttelenten durchgeführt, immer wurde aber der Reaktionsverlauf an dem Sauerstoffverbrauch gemessen und die Oxydationsgeschwindigkeit in ccm O_2 (bezogen auf 0° und 760 mm) pro Stunde ausgedrückt.

Versuchsergebnisse

Die Geschwindigkeit der Oxydation von Sulfitablaugen mit Sauerstoff hängt stark vom pH-Wert der Lösung ab. Im sauren Bereich pH 3 bis 5 ist sie sehr gering, selbst das Sulfition wird bei diesen pH-Werten, wie sie die Ablauge etwa nach dem Kochprozeß bzw. nach der Vergärung zeigt, mit etwa 5- bis 6mal geringerer Geschwindigkeit durch Luftsauerstoff in der Ablauge oxydiert als in seiner wäßrigen Lösung[8].

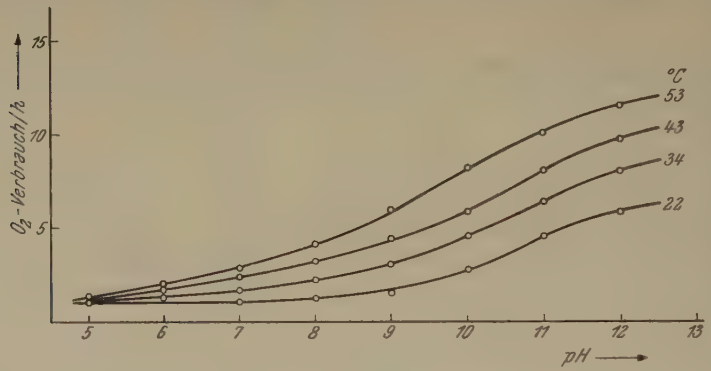


Abb. 2. pH-Abhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit

Offenbar ist dies auf Oxydationsinhibitoren in der Ablauge zurückzuführen, als solche können beim Sulfition bekanntlich Kohlehydrate und Phenole wirken. Dafür spricht auch, daß die relative Oxydationsgeschwindigkeit mit der Verdünnung zunimmt. Schüttelt man z. B. Sulfitablauge bei 25° mit Sauerstoff ohne Gegenwart eines Katalysators, so nimmt unter sonst gleichen Bedingungen Ablauge mit 10% Trockengehalt 7,9 ccm O_2 pro g Trockensubstanz, mit 5% Trockengehalt 15,7 ccm O_2 pro g Trockensubstanz, mit 1% Trockengehalt 43,8 ccm O_2 pro g Trockensubstanz in 5 Stdn. auf, das heißt der Sauerstoffverbrauch pro Zeiteinheit ist wenig abhängig von der Ablaugenkonzentration, er betrug bei 10%iger Ablauge in diesem Versuch 44,9 ccm, bei 5%iger Ablauge 43,4 ccm und bei 1%iger Ablauge immer noch 21,9 ccm in 5 Stdn.

Im alkalischen Gebiet ist die Oxydationsgeschwindigkeit wesentlich größer, aber natürlich kommt technisch nur Kalk als Base in Betracht, dann kann man aber praktisch nur bis pH 10 gehen, weil sonst das Kalksalz der Ligninsulfonsäure ausfällt und das feste Salz, wie ein-

[8] Vgl. *K. Schwabe* und *P. Lagally*, Wochenbl. f. Papierf. 49, 1037 (1938).

gehende Versuche gezeigt haben, auch in feinster Dispersion sehr langsam Sauerstoff aufnimmt. Aber auch bei Steigerung des pH-Wertes über 10 hinaus durch Zugabe von Natriumhydroxyd tritt noch eine kräftige Zunahme des Sauerstoffverbrauches pro Stunde auf.

Die Abhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit vom pH-Wert zeigt Abb. 2. Hier ist der Sauerstoffverbrauch pro Stunde unter Verwendung eines wenig wirksamen CuO-Kontaktes gegen den pH-Wert aufgetragen, dabei wurde die Anfangsgeschwindigkeit zugrunde gelegt,

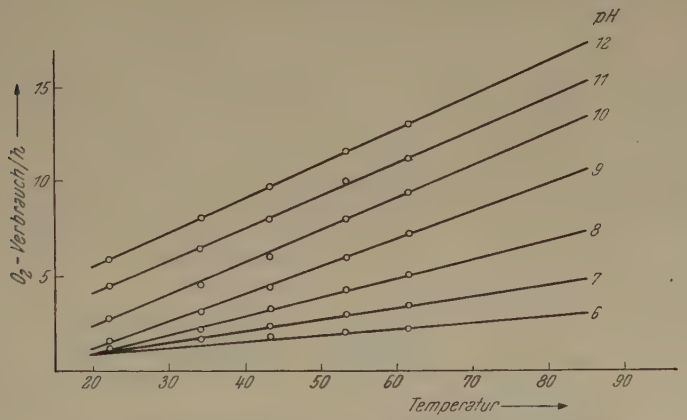


Abb. 3. Temperaturabhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit

weil nach längerer Oxydationsdauer eine pH-Verschiebung auch bei gepufferten Lösungen kaum zu vermeiden ist. Man erkennt, daß der starke Anstieg der Oxydationsgeschwindigkeit erst bei pH 9 bis 10 beginnt. Gleichzeitig erkennt man, daß natürlich die Oxydationsgeschwindigkeit mit der Temperatur zunimmt. Die Temperaturabhängigkeit bei verschiedenen pH-Werten ist in Abb. 3 dargestellt. Die Oxydationsgeschwindigkeit nimmt nicht, wie zu erwarten, exponentiell mit der Temperatur zu, sondern annähernd linear. Man könnte daraus schließen, daß trotz der Zerschäumung der Lauge mit Sauerstoff immer noch die Diffusionsgeschwindigkeit des Sauerstoffes in der Lösung geschwindigkeitsbestimmend ist, da es aber auf keine Weise gelingt, durch noch intensiveres Mischen der beiden reagierenden Phasen die Oxydationsgeschwindigkeit weiter zu steigern, wird es für wahrscheinlicher angesehen, daß der flache Anstieg der Geschwindigkeit auf die mit zunehmender Temperatur abnehmende Löslichkeit des Sauerstoffes in der wäßrigen Lösung zurückzuführen ist. Immerhin ist die Oxydationsgeschwindigkeit bei 90° C etwa 4- bis 5mal so groß wie bei Zimmertemperatur, wie sich durch Extrapolation der Temperaturgeschwindig-

keitskurven im Bereich 20 bis 60° ergibt. Mit dieser Temperatur kann man aber wohl rechnen, ohne Aufheizungskosten in Betracht ziehen zu müssen, weil die Abwässer etwa mit dieser Temperatur die Kocher verlassen.

Selbst dann ist die Oxydationsgeschwindigkeit im pH-Bereich 8 bis 10 auch bei Verwendung von Kontakten noch recht gering. Vor allem nimmt sie mit der Zeit stark ab, ohne daß sich eine einfache Geschwindigkeitsgleichung finden läßt[9]. Bei Langzeitversuchen ergab sich, daß die Geschwindigkeit zu einer beliebigen Zeit t sich aus dem Sauerstoffverbrauch (ccm) in der ersten Stunde a berechnen läßt nach:

$$v' = a \cdot t^{-k},$$

wo v' die Geschwindigkeit in ccm Sauerstoff pro Stunde, t die Zeit und k eine Konstante bedeuten. k ist nur wenig mit der Zeit veränderlich, wenn man daher den Wert von v' in der 24. Stunde bestimmt, so kann man daraus einen Wert von k berechnen, der als Mittelwert dient und, in die obige Gleichung eingesetzt, recht befriedigende Übereinstimmung mit den beobachteten Geschwindigkeiten liefert. Vgl. Tabelle 1, die eine Oxydation an einem Kupferoxydkontakt wiedergibt. Diese empirische Beziehung hat sich auch bei allen anderen Kontakten als recht gut verwendbar erwiesen.

Tabelle 1
pH = 9,3, CuO-Kontakt, 20° C

Zeit (Stdn.)	Oxydationsgeschwindigkeit, beobachtet	Oxydationsgeschwindigkeit, berechnet für $k = 0{,}662$
1	5,38	
2	1,58	3,4
4	1,29	2,15
8	1,02	1,36
9	0,89	1,256
24	0,681	k 0,662
30	0,48	0,56
46	0,43	0,42
48	0,45	0,41
73,5	0,267	0,31
117,8	0,257	0,23
150,8	0,164	0,19
165,75	0,164	0,18
223	0,14	0,15
243,8	0,134	0,14

Wie man aus der Tabelle erkennt, sinkt die Oxydationsgeschwindigkeit auch nach 200 Stdn. bei pH = 9,3 noch nicht auf Null ab. Das läßt sich auch mit anderen, wesentlich wirksameren Kontakten nicht erreichen, solange man in diesem pH-Bereich arbeitet. Anderseits brauchte man aber bei dem riesigen Anfall an Abwasser im Sulfitzellstoffbetrieb ungeheure Behälter, wenn man über so lange Zeiten die Oxydation durchführen müßte.

Von dem Gedanken ausgehend, daß es wahrscheinlich für die Erzielung einer hohen Oxydationsgeschwindigkeit ausreichend sei, wenn

[9] Das liegt wohl in erster Linie daran, daß sich verschiedene Oxydationsprozesse (die Oxydation des Sulfitions, verschiedener Ligninsulfonsäuren, restlicher Kohlehydrate) überdecken.

am Ort der Reaktion, das heißt am Kontakt eine hohe Alkalität herrscht, wurden die Schwermetalloxyde auf basische Träger aufgebracht. Es gelang nicht, beständige Granalien aus den reinen Erdalkalihydroxyden ($Ca(OH)_2$ und $Ba(OH)_2$) herzustellen, sie zerfielen in der Ablauge außerordentlich rasch, weil ihre Löslichkeit zu groß war, selbst wenn man von einer vorher mit Kalk auf pH 9 bis 10 eingestellten Lauge ausging.

In solchen Laugen völlig stabile, basische Trägermassen wurden schließlich dadurch erhalten, daß $Ca(OH)_2$ mit wenig Wasserglas zu einer haltbaren Masse verteigt und daraus Granalien geformt wurden, die nach dem Erhärten mit den entsprechenden Schwermetalloxyden imprägniert wurden. Es wurde festgestellt, daß solche Trägermassen schon allein eine merkliche Beschleunigung der Oxydation hervorrufen. Bei Imprägnierung mit einem Gemisch auf Kupfer-, Eisen- und Kobaltoxyd ließ sich die Oxydationsgeschwindigkeit soweit steigern, daß selbst in einer 10%igen Ablauge, die mit Kalk aus pH 9,3 eingestellt war, die Hauptmenge des Sauerstoffes ($\sim$ 90 ccm pro g Trockensubstanz) bei 70° C in 24 Stdn. aufgenommen wurde. Mit verdünnteren Laugen läßt sich die Hauptsauerstoffaufnahme in noch kürzerer Zeit erreichen. Selbstverständlich findet dabei kein völliger Abbau der organischen Inhaltsstoffe der Ablauge statt. Wenn aber durch diesen Prozeß der biologische Sauerstoffbedarf in der Hauptsache gedeckt werden könnte, so könnte die vorbehandelte Ablauge in die Flüsse eingeleitet werden, ohne daß eine gefährliche Störung des Sauerstoffhaushaltes zu befürchten wäre. Natürlich muß dabei vorausgesetzt werden, daß keine toxischen Oxydationsprodukte entstehen, die genaue Untersuchung der Oxydationsprodukte steht zwar noch aus, bisher konnten solche schädlichen Stoffe nach der Oxydation nicht festgestellt werden. Um die Frage zu prüfen, inwieweit sich der biologische Sauerstoffbedarf durch diese Vorbehandlung reduzieren läßt, wurde zunächst der biologische Sauerstoffbedarf einer vergorenen 10%igen Ablauge in der üblichen Weise nach *Winkler* bestimmt, er betrug 22,3 mg O_2/l bei einer Verdünnung 1 : 1500 und einem Trockengehalt von 539 mg/l. Nachdem die Ablauge mit Kalk auf pH = 9,5 gebracht worden war, wurde sie bei 65° 24 Stdn. mit einem Cu-Fe-Co-Kontakt, der auf einem Kalkwasserglasträger niedergeschlagen war, oxydiert. Es wurden 71 ccm O_2/agtro (102 mg) aufgenommen. Der biologische Sauerstoffbedarf betrug dann noch 3,66 mg/l, das heißt 83,6% waren durch die Voroxydation gedeckt worden. Allerdings ist der pH-Wert der oxydierten Lauge zu hoch, er stieg während der Oxydation bis auf 12 an, um sie direkt in den Vorfluter einleiten zu können. Sie wurde daher mit so viel unbelüfteter saurer Ablauge vermischt, daß ein pH-Wert von 6,8 resultierte. In dieser Lauge betrug der BSB_5 6,63 mg/l, das heißt es werden durch die Vorbehandlung noch 70,3% gedeckt. Wenn man nun diese Werte, die sich in vielen

Versuchen bestätigt haben, mit den zulässigen Belastungen nach *Fair* vergleicht, so stellt man fest, daß die oxydierten und neutralisierten Abwässer in jeden Vorfluter abgelassen werden können, der noch an Sauerstoff praktisch gesättigt ist, wenn man eine Verdünnung von 1 : 1500 annimmt, ohne daß der zulässige Sauerstoffbedarf überschritten wird. Wenn der Sauerstoff im Vorfluter allerdings schon vor Einleiten der Ablaugen die untere Grenze erreicht hat, dann ist der Zusatz der belüfteten und neutralisierten Sulfitablaugen bei diesem Verdünnungsgrad nur zu großen Flüssen möglich (vgl. Tabelle 2, Spalte a). Entweder muß dann die Ablauge weiter verdünnt werden oder man muß die oxydierte Ablauge mit einem nicht oxydablen Medium auf pH 7 bringen.

Tabelle 2. Zulässiger BSB_5 für verschiedene Gewässer mit unterschiedlicher Sauerstoffsättigung

Art des Gewässers	BSB_5	
	a	b
1. Kleiner Teich	2,45 mg/l	7,84 mg/l
2. Großer See	4,42 „	10,28 „
3. Langsam fließender Fluß	5,88 „	12,24 „
4. Großer Fluß	8,31 „	15,69 „
5. Rasch fließender Fluß	13,22 „	21,1 „
6. Stromschnelle	83,3 „	98,0 „

Dabei wurde angenommen, daß der Sauerstoffgehalt des Vorfluters auf etwa die Hälfte der Sättigung (4,3 mg/l bei 20° C) absinken darf, mithin ein Fehlbetrag von 4,9 mg/l zulässig ist.

Im Fall a wird angenommen, daß dieser Betrag vor Einleiten der Ablauge erreicht ist, im Fall b, daß vor Einleiten noch Sättigung an O_2 herrscht. Im Fall b wäre noch das Einleiten einer oxydierten Ablauge bei einem Verdünnungsverhältnis 1 : 350 zulässig, bei der nichtoxydierten Lauge wäre dagegen eine Verdünnung von über 1 : 2000 nötig.

Untersuchungen zur genauen Erfassung der Reaktionsprodukte, zur Verbesserung der Kontakte und zur halbtechnischen Erprobung sind im Gange.

[10] Vgl. z. B. *Klut-Olszewski*, Untersuchung des Wassers an Ort und Stelle, S. 68f. Berlin. 1945.

Stufenweise Hydrierung von Carotin*

(Kurze Mitteilung)

Von

G. Gorbach und P. Hochbahn

Aus dem Institut für biochemische Technologie und Lebensmittelchemie der Technischen Hochschule Graz

(Eingelangt am 28. Januar 1956)

Die Hydrierung von Carotin wurde bereits verschiedentlich durchgeführt, diente dabei aber meist nur als analytisches Hilfsmittel, um die Zahl der Doppelbindungen zu bestimmen. Wir stellten uns die Aufgabe, das Carotin partiell zu hydrieren, um die antioxydantische Wirkung solcher Verbindungen zu prüfen.

Aufbauend auf den verschiedenen, in der Literatur angeführten Methoden, Carotin durch Extraktion aus entwässerten Pflanzenteilen und durch Fällung aus dem Saft zu gewinnen, entwickelten wir ein kombiniertes Verfahren, das relativ gute Ausbeuten lieferte.

Zu 300 g frischen, grob zerkleinerten Karotten fügten wir nach und nach 100 ccm Alkohol, 500 ccm Petroläther (Sdp. 50 bis 70°) und eine mit etwas Wasser in der Wärme angerührte Paste von Bleioxyd und Bleiacetat[1] (1 : 1) im Turmix hinzu.

Die Menge des Fällungsmittels soll ein Zehntel der Menge des Karottensaftes betragen.

Nach beendetem Mixprozeß wird das Carotin in einem Schütteltrichter 2- bis 3mal mit je 300 bis 400 ccm reinen Petroläthers aus der breiigen Masse ausgeschüttelt. Zuletzt schüttelt man den Rückstand mit Wasser aus, von welchem man dann noch im Scheidetrichter den Rest des Petroläthers abtrennt.

Die Carotinlösungen werden filtriert und durch Abdestillieren des Petroläthers auf ein möglichst kleines Volumen eingeengt. Aus der nun dunkelroten Lösung scheidet sich nach zwei Tagen im Eiskasten bis 70% des Carotins in glänzenden Kristallen ab. Sie werden abfiltriert, mit wenig Petroläther nachgewaschen und getrocknet.

Um aus dieser Waschflüssigkeit und der Mutterlauge das Carotin zu gewinnen, wird mit 5%iger alkohol. Natronlauge 3 Stdn. bei 40° verseift (1 Teil Natronlauge auf 7 Teile Carotinlösung). Nach dem Waschen mit dest. Wasser, Versetzen mit 0,1 n KOH und nochmaligem Waschen mit dest. Wasser läßt man die Lösung über aktiviertes Aluminiumoxyd laufen, wobei die restlichen Verunreinigungen adsorbiert werden. Beim Nachwaschen mit Petroläther wird das eventuell adsorbierte Carotin zuerst wieder herausgelöst. Aus der gereinigten Lösung wird der Petroläther abdestilliert, der Rückstand mit Schwefelkohlenstoff aufgenommen und dann absol. Alkohol zugegeben, wobei das Carotin auskristallisiert.

* Herrn Prof. Dr. *A. Wacek* zum 60. Geburtstag gewidmet.

[1] *G. Rosenberg*, Bull. soc. chim. biol. **16**, 1761 (1934).

Wir erhielten mit dieser Methode aus frischen Karotten Ausbeuten bis zu 38 mg Carotin pro Kilogramm, aus gekochten oder getrockneten Karotten bedeutend weniger.

Bei der Hydrierung wendeten wir ein Verfahren im Halbmikromaßstab an, bei welchem auf den Wasserstoffverbrauch keine Rücksicht genommen wurde. Die am hiesigen Institut ausgearbeitete Mikromethode zur Jodzahlbestimmung[2] wurde zur Bestimmung der Doppelbindungen im Carotin angewendet und lieferte bei einem im Handel bezogenen Carotinpräparat als Durchschnittswert von 8 Titrationen die theoretische Jodzahl des Carotins von 479 bei einem Fehler von $\pm 1\%$. Mit dieser Methode kann man also die konjugierten Doppelbindungen ohne apparative Schwierigkeiten rasch und hinreichend genau bestimmen. Die Genauigkeit wird durch die größere Probenzahl erhöht, die im Mikromaßstab wegen der kurzen Dauer der Bestimmungen praktisch keine Rolle spielt.

Der gereinigte Wasserstoff wird in das zirka 150 ccm fassende, unten konisch zulaufende Hydriergefäß durch ein bis zum Boden reichendes Rohr eingepreßt, wobei das Hydrierungsgemisch gut durchgewirbelt wird.

Die Hydrierung geht mit *Raney*-Nickel als Katalysator bei Zimmertemperatur vor sich, wobei aber keine Absättigung der Ringe eintritt.

Als bestgeeignetes Lösungsmittel für das Carotin erwies sich nach unseren Versuchen Äther, in welchem die Kristalle unter dem Rückflußkühler aufgelöst werden. Außerdem versuchten wir die Hydrierung auch in Cyclohexan und in Benzol durchzuführen. In Cyclohexan verlief die Reaktion für unsere Zwecke zu rasch, auch waren die einzelnen Hydrierungsprodukte nachher viel schwieriger zu trennen; Benzol dürfte Spuren von Katalysatorgiften enthalten, da die Reaktion hier immer nach kurzer Zeit zum Stillstand kommt.

Tabelle 1

Zeit	Farbe
Nach 0 Min.	orange
„ 5 „	gelbbraun
„ 10 „	gelb
„ 15 „	grünlichgelb
„ 30 „	strohgelb
„ 50 „	fast weiß
„ 60 „	unverändert

Wir verwendeten bei allen Versuchen eine Lösung von 60 mg Carotin in 70 ccm Äther und variierten nur die Katalysatormenge und die Hydrierungsdauer. Zuerst wurde mit 2 g Nickel vollkommen durchhydriert und die Farbänderung der Lösung beobachtet (siehe Tabelle 1).

Nach der Reaktion wird der Katalysator abfiltriert. Vom Filtrat dampft man den Äther ab und die zurückbleibende alkoholische Hydrocarotinlösung scheidet im Eisschrank feine weiße Kristalle ab, die, abfiltriert, mit Alkohol gewaschen und im Vak. getrocknet, sich dabei

[2] *G. Gorbach*, Mikrochem. **31**, 302 (1944).

zu einer geschmolzenen paraffinähnlichen Masse umwandeln. Diese Masse hat eine mittlere Jodzahl von 86,5. Nach dem Durchlaufen dieses „Hydrocarotins" durch eine Al_2O_3-Adsorptionssäule beträgt die mittlere Jodzahl 87,6. Diese Werte weisen darauf hin, daß das Produkt noch 2 Doppelbindungen besitzt.

Dann wurde bei gleicher Anordnung der Versuch nach 10 Min. abgebrochen. Die Lösung war jetzt gelb, mit einem leicht grünlichen Stich. Nach Abdestillieren des Äthers schied sich bei Zimmertemperatur ein grünliches dickes Öl ab. Aus der zurückbleibenden gelben Lösung schied sich nach weiterem Einengen eine gelbe amorphe Substanz ab, die nach dem Waschen und Trocknen im Vak. auch öligen Charakter hatte. Die Jodzahl der grünen Substanz ist im Mittel 123 und entspricht 3 Doppelbindungen; die der gelben Substanz ist 171 und entspricht 4 Doppelbindungen.

Ein dritter Versuch in der gleichen Anordnung wurde nach 25 Min. abgebrochen und lieferte die gleichen Produkte, nur daß sich jetzt etwas mehr Hydrocarotin mit 3 Doppelbindungen gebildet hatte. Nach der Reinigung über Aluminiumoxyd liegt auch die Jodzahl der grünen Substanz dem theoretischen Wert näher.

Bei einem weiteren Versuch reduzierten wir die Katalysatormenge auf 1 g und unterbrachen ihn nach 7 Min. Aus der gelben Lösung konnte wieder eine gelbe Substanz abgeschieden werden, die nach dem Durchlaufen durch eine Al_2O_3-Säule eine Jodzahl von 170, entsprechend 4 Doppelbindungen, aufwies. Wenn man den gleichen Versuch schon nach 3 Min. abbricht, erhält man zwei Produkte. Zuerst scheidet sich wieder das gelbe Hydrocarotin mit 4 Doppelbindungen ab und nach dem weiteren Einengen eine orangerote viskose Masse mit der mittleren Jodzahl von 427,5. Hier liegt also das „Dihydrocarotin" mit 10 freien Doppelbindungen vor. Bei weiterer Verringerung der Katalysatormenge und der Hydrierungszeit kommt man immer wieder zu diesen beiden Produkten und schließlich bleibt das Carotin unverändert.

Die Hydrierungsprodukte mit 2 bis 6 abgesättigten Doppelbindungen konnten wir unter unseren Bedingungen nicht erhalten.

Über einen koordinativ ungesättigten Formazylkomplex der Acridinreihe

(Kurze Mitteilung)

Von

Muvaffak Seyhan*

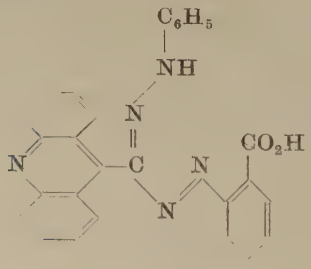
Aus dem Chemischen Institut der Universität Istanbul

(Eingelangt am 18. November 1955)

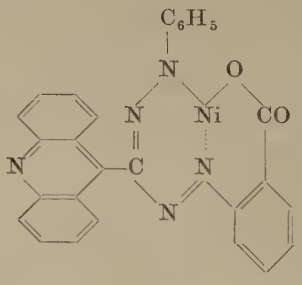
Es wird die Darstellung eines koordinativ ungesättigten Nickelkomplexes der heterocyclischen Formazylreihe beschrieben.

Vor 18 Jahren beschrieben *P. Pfeiffer* und Mitarb.[1] erstmalig einen Nickelkomplex, bei dem das Nickel nur mit drei Liganden verknüpft war. Später stellten auch *R. Wizinger* und *V. Biro*[2] sowie *M. Seyhan*[3] eine Anzahl derartig koordinativ ungesättigter Nickelkomplexe der Formazylreihe dar.

In der vorliegenden kurzen Mitteilung wird nun über einen solchen koordinativ ungesättigten Nickelkomplex der heterocyclischen Formazylreihe berichtet. Als Ausgangsstoff zu seiner Darstellung wurde das N-Phenyl-N′-[2-carboxy-phenyl]-C-[acridyl-(9)]-formazan (I) herangezogen, das sich durch Kuppelung von diazotierter Anthranilsäure mit Acridin-aldehyd-(9)-phenylhydrazon in stark alkalischer Lösung gewinnen läßt. Es liefert mit Nickelsulfat in alkoholischer Lösung einen tieffarbigen kristallinen Komplex, dem nach der Analyse die Formel II zugeschrieben wird:



I



II

* Neue Anschrift: The Pennsylvania State University, Department of Chemistry, State College, Pa., USA.

[1] J. prakt. Chem. (2) **149**, 254 (1937).

[2] Helv. Chim. Acta **32**, 901 (1949).

[3] Mh. Chem. **86**, 545 (1955); Chem. Ber. **88**, 1454 (1955).

Experimenteller Teil

Acridin-aldehyd-(9)-phenylhydrazon[4]

Orangerote Kristalle (aus Alkohol) vom Schmp. 229 bis 230° (Zers.).

N-Phenyl-N'-[2-carboxy-phenyl]-C-[acridyl-(9)]-formazan (I)

210 mg Anthranilsäure werden in 1 ccm konz. Salzsäure gelöst und mit einer konz. Lösung von 150 mg Natriumnitrit bei — 5° diazotiert. Der Diazoniumlösung wird eine Lösung von 300 mg Acridin-aldehyd-(9)-phenylhydrazon und 500 mg Natriumhydroxyd in 150 ccm Methanol bei 0° zugegeben. Das Gemisch wird sofort rot. Nach 2 Stdn. wird filtriert und mit Eisessig angesäuert. Auf Zusatz von Wasser fällt die *Formazylverbindung I* aus. Aus Alkohol umkristallisiert, rote Kristalle vom Schmp. 263 bis 264° (Zers.); Ausbeute 290 mg.

$C_{27}H_{19}O_2N_5$ (445,4). Ber. N 15,73. Gef. N 15,30.

Nickelkomplex (II)

Eine alkohol. Lösung von 80 mg der Verbindung I wird mit einer konz. wäßr. Lösung von je 80 mg Nickelsulfat und Natriumacetat versetzt und einige Minuten auf dem Wasserbad gekocht. Das vom Ungelösten abfiltrierte dunkelgrüne Filtrat wird eingeengt; beim Abkühlen scheidet sich der *Nickelkomplex II* ab. Schwarzgrüne Kristalle, die bei 320° noch nicht schmolzen.

$C_{27}H_{17}O_2N_5Ni$ (504,1). Ber. N 13,89. Gef. N 14,09, 13,83.

Anwesenheit bestimmter Enzymsysteme in Gewebekulturen

(Kurze Mitteilung.)

Von

H. Perschke, E. Broda und **O. Hoffmann-Ostenhof**

I. Chemisches Laboratorium der Universität Wien

und

L. Stockinger, H. Enzl und **G. Kellner**

Histologisch-Embryologisches Institut der Universität Wien.

(Eingelangt am 22. November 1955.)

Kulturen von embryonalen Hühnchenfibroblasten (Extremitätenmesenchym) in einem aus Embryonalextrakt und Aszitesflüssigkeit bestehenden Nährmedium wurden mit radioaktiven Substraten versetzt, und es wurde geprüft, ob radioaktives Kohlendioxyd erzeugt wird. Dies war bei Verwendung von

[4] *A. Bernthsen* und *F. Muhlert*, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 1548 (1887). — *M. Seyhan*, Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul, Ser. A **17**, 309 (1952).

Glukose, Fruktose, Mannose und Glyzerin als Substrat der Fall, nicht dagegen bei Verwendung von Saccharose. Es wird geschlossen, daß das Gewebe zwar über Enzymsysteme zur „Verwertung" der erstgenannten Stoffe, aber über kein System zur Verwertung von Rohrzucker verfügt.

In früheren Veröffentlichungen wurde ein Verfahren zur Untersuchung des Stoffwechsels von Gewebekulturen beschrieben[1, 2, 3]. Der Kultur wird am Kohlenstoff markierter Nährstoff (Glukose) zugesetzt, und es wird nach Ende einer Periode der Bebrütung festgestellt, welche markierten Verbindungen gebildet wurden. Besonders eingehend wurde bisher die Erzeugung radioaktiven Kohlendioxyds in Abhängigkeit von den Kulturbedingungen verfolgt[4].

Es wurde bereits kurz darauf hingewiesen, daß dieses experimentelle Verfahren nicht nur dazu dienen kann, den Stoffwechsel von Kulturen einer Art unter verschiedenen Bedingungen oder den Stoffwechsel von Kulturen verschiedener Art zu vergleichen, wobei ein und dasselbe Substrat (Glukose) verwendet wird, sondern daß mit seiner Hilfe auch geprüft werden kann, inwiefern ein Gewebe verschiedene Substrate verwerten kann[4]. Aus dem Auftreten von radioaktiven Stoffwechselprodukten muß geschlossen werden, daß das betrachtete Gewebe über ein Enzymsystem verfügt, durch das das Substrat angegriffen wird.

Wir haben nun eine erste Versuchsserie ausgeführt, durch die festgestellt wurde, ob eine Gewebeart, nämlich embryonale Hühnchenfibroblasten, Hexosen und Glyzerin angreifen und daraus CO_2 erzeugen kann. Das Gewebe stammte von Extremitäten von 8 bis 10 Tage bebrüteten Hühnerembryonen und wurde als Rollerröhrchenkultur angesetzt. In jedes Röhrchen wurden 2 bis 3 Explantate eingebracht. Vor Versuchsbeginn wurde die Kultur einige Tage mit Nährmedium (Gey-Lösung + Embryonalextrakt + menschliche Aszitesflüssigkeit 5 : 1 : 4) im Brutschrank bei 37° gehalten, um eine gleichmäßige Reihe von Gewebestücken auswählen zu können. (Lediglich die Versuche Nr. 5, 6 und 7 der Tabelle 1 wurden nach einer abgeänderten Gewebekulturtechnik[4a] ausgeführt.)

In der gegenwärtigen Versuchsreihe sollte nicht die kennzeichnende Geschwindigkeit der Verwertung der Substrate bestimmt werden. Dies wäre auch gar nicht möglich gewesen, da die Gewebe verschiedene Größe

[1] *O. Suschny, E. Broda, L. Sverak, O. Feldstein, H. Bilek, L. Stockinger* und *H. Madl*, Mh. Chem. **83**, 1091 (1952).

[2] *L. Stockinger, H. Enzl, E. Broda, O. Suschny* und *L. Sverak*, Mh. Chem. **85**, 327 (1954).

[3] *H. Schönfellinger, E. Broda* und *L. Stockinger*, Mh. Chem. **86**, 318 (1955).

[4] *L. Sverak, O. Suschny, G. Manner, E. Broda, R. Stark, L. Stockinger* und *H. Enzl*, Mh. Chem. **86**, 124 (1955).

[4a] *G. Kellner*, unveröffentlicht.

und zweifellos auch verschiedene „Vitalität" aufwiesen. Vielmehr sollte qualitativ festgestellt werden, ob ein geeignetes Enzymsystem für die Verarbeitung eines jeden Substrats überhaupt vorhanden ist.

Natürlich mußte größter Wert auf Reinheit des Substrate gelegt werden. Die Mannose, Saccharose und das Glyzerin wurden aus Harwell bezogen, während Glukose und Fruktose von uns selbst durch Radiophotosynthese erzeugt worden waren[5]. (Alle Substrate waren an sämtlichen Kohlenstoffatomen markiert.) Prüfung durch Papierchromatographie zeigte, daß die anderen Zucker durch Glukose verunreinigt waren. Daher wurde in jedem Falle (auch der Glyzerins) eine Reinigung durch eindimensionale Papierchromatographie (Butanol-Eisessig-Wasser 4 : 1 : 5) ausgeführt, der der gewünschten Substanz entsprechende Fleck wurde mit 70% Alkohol eluiert und das Eluat bei niedriger Temperatur (30 bis 35°) im Vakuum unter Durchleiten von Stickstoff eingedampft. Die niedrige Temperatur erwies sich als notwendig, um Hydrolyse bzw. Umwandlung der Zucker zu vermeiden. Schließlich wurde das Substrat in isotonischer Salzlösung aufgenommen. Diese Lösung mußte, um Zersetzung zu verhindern, kalt (durch Filtration) sterilisiert werden.

Kontrollchromatographie an einem Teil der fertigen Lösung ergab dann völlige Reinheit, insbesondere im Falle der anderen Zucker Abwesenheit von Glukose. 1% Glukose in den anderen Substraten wäre noch nachweisbar gewesen.

Das experimentelle Verfahren war das gleiche wie bei der Untersuchung der Atmung von Rollerkulturen bei Zufuhr von Radioglukose[4]. Die Nährlösung (zirka 1 cm^3) war ebenso zusammengesetzt, wie oben beschrieben, nur wurde natürlich zuckerfreie Gey-Lösung verwendet, anderseits aber radioaktives Substrat zugefügt. Um uns von der Lebensfähigkeit der Kulturen zu überzeugen, wurde innerhalb jeder Serie ein Kontrollversuch angestellt, bei dem als Substrat entweder reine radioaktive Glukose oder eine Mischung dieser Glukose mit der zu untersuchenden Verbindung verwendet wurde. In jedem Kontrollversuch wurde starke Aktivität des CO_2 nachgewiesen, doch sind diese Werte nicht in die Tabelle 1 aufgenommen.

Die Aktivität des CO_2 wurde wieder mit Hilfe des Gas-*Geiger*-Zählrohres gemessen[6]. In Tabelle 1 sind die durch eine gleiche Ziffer, aber verschiedene Buchstaben bezeichneten Einzelversuche gleichzeitig, also als Serie angestellte Parallelversuche. Die „Blindwerte" (Spalte 5) wurden beim Bebrüten des Nährmediums mit Substrat, aber in Abwesenheit von Gewebe erhalten; sie fallen niemals ins Gewicht.

---

[5] *L. Sverak, O. Suschny* und *E. Broda*, Mh. Chem. 84, 931 (1953).
[6] *E. Broda* und *G. Rohringer*, Z. Elektrochem. 54, 634 (1954).

Tabelle 1. Aktivität des Kohlendioxyds.

1	2	3	4	5	6	7
Versuch Nr.	Substrat	Eingesetzte Menge (γ)	Eingesetzte Aktivität (Stöße/Min)	Blindwert (Stöße/Min im CO_2)	Gewebeleistung (Stöße/Min im CO_2)	Mittlerer Umsatz (% der eingesetzten Aktivität im CO_2)
1 A, B, C	Mannose	22	$3{,}3 \cdot 10^5$	33; 22; 32	1780; 1130; 2540	0,55
2 A, B, C	Mannose	17,6	$2{,}7 \cdot 10^5$	21; 9	1030; 2010; 2920	0,73
3 A, B, C	Saccharose	0,5	$8{,}3 \cdot 10^4$	0; 33	13; 20; 3	$<0{,}01$
4 A, B, C	Saccharose	0,3	$5{,}0 \cdot 10^4$	13; 13	14; 14; 9	$<0{,}02$
5 A, B, C	Saccharose	1,0	$1{,}7 \cdot 10^5$	15	46; 39; 59	0,02
6 A, B, C	Fruktose	1,2	$3{,}6 \cdot 10^5$	59	640; 1340	0,28
7 A, B, C	Fruktose	0,6	$1{,}8 \cdot 10^5$	17	1030; 880; 1030; 720	0,50
8 A, B	Glyzerin	24	$5{,}9 \cdot 10^5$	50	18700; 13660	2,74

Unsere Ergebnisse stehen mit denjenigen von *Harris* und *Kutsky*[7] im Einklang. Die genannten Autoren, die keine markierten Substrate verwendet haben, berichten, daß ihre Hühnerherzfibroblasten in dialysierten Medien imstande sind, sowohl auf Glukose und Mannose als auch — wenngleich wesentlich langsamer — auf Fruktose zu wachsen und Milchsäure zu bilden.

Es wird heute allgemein angenommen, daß für die Teilnahme von Zuckern am tierischen Stoffwechsel die erste Bedingung die Bildung phosphorylierter Monosaccharide ist. Diese werden dann auf verschiedenen Wegen — *Embden-Meyerhof*-Abbau mit folgender Oxydation über den Citronensäurezyklus oder oxydativer Hexosenmonophosphatabbau — weiter bis zum Kohlendioxyd abgebaut.

Unsere Versuche zeigen nun, daß die Fibroblasten wohl imstande sind, aus Glukose, Mannose, Fruktose und Glyzerin stoffwechselfähige Zwischenprodukte zu bilden, die der Weiteroxydation anheimfallen, während dies bei Saccharose nicht der Fall ist. Sie enthalten also Phosphorylierungsmechanismen für Glukose, Mannose, Fruktose und Glyzerin, wobei als Zwischenprodukte Glukose-6-phosphat, Fruktose-6-phosphat, Mannose-6-phosphat und α-Glyzerinphosphat zu postulieren wären.

Bei der Beurteilung der Zahlenwerte der Spalten 3 und 7 der Tabelle 1 ist zu bedenken, daß die Nährlösung neben den zugesetzten radioaktiven Substraten stets vom Embryonalextrakt und der Aszites-

[7] *M. Harris* und *P. Kutsky*, J. Cell. Comp. Physiol. **42**, 449 (1953).

flüssigkeit her eine viel größere Menge nicht radioaktiver Glukose enthielt, die mit den radioaktiven Substraten in Konkurrenz treten konnte.

Die Unfähigkeit der Fibroblastenkultur zur Veratmung von Saccharose läßt sich wohl damit erklären, daß saccharosespaltende Fermente — beim Tier wohl ausschließlich α-Glucosidasen — in höheren Tieren weitgehend in spezialisierten Organen, vor allem im Verdauungstrakt, lokalisiert sind[8].

Diese Untersuchung wurde durch eine Subvention des Jane Coffin Childs Memorial Fund for Medical Research, dem wir unseren Dank aussprechen, großzügig gefördert.

Über eine einfache Herstellung von P^{32}-markiertem Adenosintriphosphat

(Kurze Mitteilung)

Von

O. Gabriel, A. Klima † und O. Hoffmann-Ostenhof

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

(Eingelangt am 28. Dezember 1955)

Im Verlauf unserer Arbeiten ergab sich die Notwendigkeit, in Fermentversuchen ein am Phosphat markiertes Adenosintriphosphat (ATP) einzusetzen. Zur Herstellung solcher Präparationen sind bisher drei Methoden beschrieben worden. Nach *Dounce* und Mitarbeitern[1] wird einem Kaninchen intravenös eine Dosis radioaktiv markiertes Orthophosphat injiziert; darauf wird das Tier 30 Min. lang in der Weise einer größeren Anstrengung ausgesetzt, daß man es in einer mit Wasser gefüllten Wanne schwimmen läßt; schließlich wird das Kaninchen nach $2^1/_2$ Stdn. Ruhepause getötet und nach der von den Autoren ausgearbeiteten Methode auf ATP aufgearbeitet. *Hems* und *Bartley*[2] benützen eine atmende Suspension aus Hammelherzmuskel, der sie nicht markiertes ATP und radioaktives Orthophosphat zusetzen. Dabei findet ein sehr rascher Austausch zwischen den beiden terminalen Phosphatresten des ATP und dem Orthophosphat statt. Mit Hilfe dieser Methode lassen sich kleine Mengen einer sehr aktiven ATP-Präparation erzeugen; aller-

[8] Vgl. *C. Neuberg* und *I. Mandl*, in „The Enzymes", herausgegeben von *J. B. Sumner* und *K. Myrbäck*, Bd. I/1, S. 551. New York. 1950.

[1] *A. L. Dounce, A. Rothstein, G. T. Beyer, R. Meier* und *R. M. Freer*, J. Biol. Chem. **174**, 361 (1948).

[2] *R. Hems* und *W. Bartley*, Biochemic. J. **55**, 434 (1953).

dings ist die Herstellung der Herzmuskelpräparation nicht leicht. Die Darstellung geringer Mengen eines anscheinend recht aktiven ATP-Präparates aus Rattenmuskel wurde auch von *Turba* und Mitarbeitern[3] beschrieben.

Nach entsprechenden Vorversuchen gelang es uns, eine Methode auszuarbeiten, welche ebenso wie diejenige von *Dounce*[1] vom Kaninchen ausgeht, aber es gestattet, auf einfachem Wege und ohne dem Tier mehr als die durch die Injektionen verursachten Schmerzen oder Anstrengungen zuzumuten, größere Mengen radioaktiv markiertes ATP zu erzeugen. Wir konnten nämlich beobachten, daß bei *intraperitonealer* Injektion des radioaktiv markierten Orthophosphats das nach 20 Stdn. aus den Muskeln des Tieres isolierbare ATP eine ziemlich hohe und jedenfalls für unsere Fermentversuche völlig ausreichende Aktivität aufwies. Bei Injektionen von 1 Millicurie P^{32} in der Form von Natriumphosphat wurden nach der Methode von *Le Page*[4] aus den Muskeln des vor Tötung mit Magnesiumsulfatinjektion anästhesierten Tieres (Lebendgewicht zirka 5 kg) 1,3 g einer ATP-Präparation gewonnen, welche die Aktivität von 380 Stößen/Mikromol/Min., also eine größere Aktivität als diejenige der Präparation von *Dounce* und Mitarbeitern[1], aufwies.

Es ist zu erwarten, daß durch Einsatz höherer Ausgangsaktivitäten eine Steigerung der Aktivität des erhaltenen ATP erreicht werden kann.

Inhaltsstoffe des Knoblauchs und ihre Wirkungen. III

Die mutagene Wirkung von Knoblauchextrakten

(Kurze Mitteilung)

Von

K. Keck[1] und O. Hoffmann-Ostenhof

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

(Eingelangt am 28. Dezember 1955)

In einer früheren Mitteilung[2] haben wir berichtet, daß wäßrige Extrakte aus den Zwiebeln der Speisezwiebel *(Allium cepa)* imstande sind, im Wurzelmeristem derselben Pflanze Mitoseaberrationen hervorzurufen,

[3] *F. Turba, H. Pelzer* und *H. Schuster*, Z. physiol. Chem. **296**, 97 (1954).

[4] *G. A. Le Page*, in „Biochemical Preparations", Bd. I, S. 1. New York. 1949.

[1] Derzeitige Adresse: Institute of Zoology, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, U. S. A.

[2] *K. Keck* und *O. Hoffmann-Ostenhof*, Mh. Chem. **82**, 559 (1951).

das heißt also eine mutagene Wirkung auf die Pflanze ihres Ursprungs auszuüben. In weiteren Versuchen[3] zeigten wir, daß ein wesentlicher Bestandteil des Lauchöls, das Diallyldisulfid, im Wurzelmeristem von *Allium cepa* dieselben Effekte hervorrufen kann, wenn es in einer entsprechenden Verdünnung angewandt wird.

Wie bekannt ist, enthalten Zwiebeln des Knoblauchs *(Allium sativum)* größere Mengen Lauchöle und darunter vor allem das Alliin, welches bei Zerstörung der Zelle durch ein in der Pflanze vorhandenes Enzym, die sogenannte Alliinase (rationelle Nomenklatur: Alliin-lyase) in Diallyldisulfid übergeführt wird[4]. Es ist deshalb zu erwarten, daß wäßrige Extrakte aus Knoblauchzwiebeln ähnliche Effekte hervorrufen wie Extrakte aus Speisezwiebeln.

Entsprechende Versuche mit Knoblauchextrakten, welche in gleicher Art hergestellt wurden wie die seinerzeit beschriebenen Extrakte aus Speisezwiebeln[2], ergaben bei der Einwirkung auf das Wurzelmeristem von *Allium cepa* die erwarteten Effekte. Wie bereits seinerzeit berichtet wurde[5], erzeugen derartige Extrakte in konzentrierter Form (bis zur Verdünnung 1 : 4) toxische Effekte, die besonders durch den Austritt von Chromatin aus den Ruhekernen der Wurzelzellen charakterisiert sind. Bei höheren Verdünnungen sind zuerst typische C-Mitosen zu beobachten (1 : 16). Eine 1 : 32 verdünnte Lösung induziert Klebrigkeit der Chromosomen, außerdem sind in diesem Bereich Anaphasen und Telophasen mit Chromatinbrücken und seltener Zentromerfehlteilungen anzutreffen. Ab dieser Konzentration bis zu einer Verdünnung von 1 : 256 treten Chromosomenbrüche auf; das Maximum der Aberrationen findet sich bei der Verdünnung 1 : 64, bei welcher insgesamt 14,5% aller Mitosen aberrant sind. Der Knoblauchextrakt zeigt somit eine sehr deutliche mutagene Wirkung gegenüber den Wurzelspitzenmitosen in *Allium cepa*.

Überraschenderweise konnten bei analogen Versuchen über die Einwirkung des Knoblauchextraktes auf die Wurzeln der eigenen Pflanze niemals Chromosomenbrüche nachgewiesen werden, obwohl die höheren Konzentrationen in ähnlicher Weise wie bei *Allium cepa* deutliche cytotoxische Wirkungen, darunter auch Chromatinaustritt aus den Ruhekernen, bewirken.

Das Fehlen der *auto*mutagenen Wirkung der Knoblauchextrakte läßt darauf schließen, daß die Zellen des Knoblauchs einen Schutzmechanismus gegen die Wirkung zelleigener Mutagene besitzen. Ein

---

[3] *A. Stoll* und *E. Seebeck*, Adv. Enzymol. **11**, 377 (1951).

[4] *O. Hoffmann-Ostenhof* und *K. Keck*, Mh. Chem. **82**, 562 (1951).

[5] *K. Keck*, *W. Frisch-Niggemeyer*, *D. Ascher* und *O. Hoffmann-Ostenhof*. Mh. Chem. **82**, 755 (1951). — *K. Keck* und *O. Hoffmann-Ostenhof*, Exper. Cell Res. **7**, 111 (1954).

weitgehend analoger Fall wurde seinerzeit von *Marquardt*[6] berichtet; nach Angaben dieses Autors übt ein wäßriger Extrakt aus gealterten Samen von *Oenothera* gegenüber den Meiosechromosomen von *Paeonia tenuifolia* eine starke mutagene Wirkung aus, während derselbe Extrakt die Meiose in *Oenothera*, seiner Ursprungspflanze, völlig unbeeinflußt läßt.

Eine ausführliche Diskussion über die mögliche Bedeutung mutagener Substanzen in Pflanzen wird demnächst in der Form eines Übersichtsreferats erscheinen[7].

Über die Umwandlungen von Nucleosiden in Hefeextrakten

(Kurze Mitteilung)

Von

O. Gabriel und **O. Hoffmann-Ostenhof**

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

(Eingelangt am 28. Dezember 1955)

Obwohl es bisher noch niemals gelungen ist, Enzyme nachzuweisen, welche Guanosin, Cytidin und Uridin unter Verwendung von Adenosintriphosphat (ATP) als Phosphatdonor zu den entsprechenden Nucleotiden phosphorylieren, und auch in den letzten Jahren verschiedene Mechanismen gefunden wurden, welche die Biosynthese der Nucleotide über Wege erklären, welche nicht über die Nucleoside verlaufen[1], stellten wir uns die Aufgabe, mit feineren analytischen Mitteln festzustellen, ob in der Hefe nicht doch — vielleicht als Nebenweg — eine Phosphorylierung von Guanosin, Cytidin und Uridin auf Kosten von ATP stattfindet.

Als Fermentpräparate benützten wir *Lebedev*-Saft, sowohl undialysiert als auch dialysiert, sowie Gefriersaft nach *Lynen*[2]; sämtliche Präparationen wurden aus Oberhefe der Ottakringer Brauerei, Wien XVI, gewonnen. Zur Verhinderung der Phosphatasewirkung, durch welche etwa entstehende Nucleotide der Beobachtung entzogen werden könnten, wurden den Präparationen größere Mengen anorganisches Phosphat zugesetzt.

Zum Nachweis der entstandenen Substanzen wurden einerseits die Papierchromatographie mit dem Photoprintverfahren nach *Markham* und *Smith*[3] und anderseits die Trennung an Ionenaustauschersäulen nach

[6] *H. Marquardt*, Proc. 7th internat. Congr. Botany, Stockholm 1950, S. 219.

[7] *F. D'Amato* und *O. Hoffmann-Ostenhof*, Adv. Genetics (im Druck).

[1] *W. J. Williams* und *J. M. Buchanan*, J. Biol. Chem. **203**, 583 (1953). — *E. D. Korn* und *J. M. Buchanan*, Federation Proc. **12**, 233 (1953). — *E. Goldwasser*, Biochim. Biophys. Acta **13**, 341 (1954). — *A. Kornberg*, *I. Lieberman* und *E. S. Simms*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 2027 (1954); J. Biol. Chem. **215**, 389 (1955).

[2] *F. Lynen*, Ann. Chem. **539**, 1 (1939).

[3] *R. Markham* und *J. D. Smith*, Biochemic. J. **45**, 294 (1949).

Cohn[4] in der „gradient elution"-Modifikation von *Potter* und Mitarbeitern[5] verwendet.

Während, wie bereits seit langem bekannt ist[6], derartige Extrakte bei Zusatz von ATP Adenosin zu Adenosinmonophosphat phosphorylieren, was wir auch bestätigen konnten, waren wir in keinem Versuch imstande, eine Bildung von Guanosinmonophosphat, Cytidinmonophosphat oder Uridinmonophosphat nachzuweisen. Dies bedeutet, daß unter unseren Bedingungen und in Übereinstimmung mit den bisherigen Untersuchern des Problems[7] in der Hefe wohl eine ATP → Adenosintransphosphatase (Adenosinkinase), aber keine entsprechenden Transphosphatasen („Kinasen") für Guanosin, Cytidin und Uridin nachweisbar sind. Diese Feststellung ist aus zwei Gründen bemerkenswert: Erstens deutet sie auf eine gewisse Sonderstellung des Adenosins und damit des Adenylsäuresystems bei der Biosynthese der Nucleinsäuren und zweitens erscheint es außergewöhnlich, daß die energiereich gebundenen Phosphatreste des ATP enzymatisch nicht direkt auf die drei genannten Nucleoside übertragen werden, während eine derartige Übertragung energiearm gebundener Phosphatreste auf diese Akzeptoren wohl bekannt ist[8].

Ergänzend soll hier erwähnt werden, daß in gleichartigen Versuchen mit Homogenaten aus Meerschweinchenleber ganz analoge Ergebnisse erhalten wurden; auch hier ist Adenosin das einzige Nucleosid, das phosphoryliert wird.

Bei den besprochenen Experimenten mit Hefeextrakten wurden aber andere Umwandlungen der Nucleoside beobachtet, welche allerdings sowohl in Anwesenheit als auch in Abwesenheit von ATP erfolgen. Unter unseren Versuchsbedingungen (pH 7,0) erfolgt ein teilweise Abbau von Guanosin zu Xanthin, welcher dem Zusammenwirken einer Desaminase und einer Transribosidase (Phosphorylase) zuzuschreiben sein dürfte, weiters ein kompletter Abbau von Cytidin zu Uracil, wobei Uridin als Zwischenprodukt nachgewiesen werden konnte; der Mechanismus dürfte hier demjenigen des Guanosinabbaus analog sein. Entsprechend wird Uridin zu Uracil abgebaut. Eine Desaminierung oder Aufspaltung des Adenosins konnte niemals beobachtet werden; in An-

---

[4] *W. E. Cohn*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 1471 (1949).

[5] *R. B. Hurlbert, H. Schmitz, A. F. Brumm* und *V. R. Potter*, J. Biol. Chem. **209**, 23 (1954).

[6] *P. Ostern, T. Baranovski* und *J. Terszakovec*, Z. physiol. Chem. **251**, 258 (1938). — *P. Ostern, T. Baranovski* und *S. Hubl*, Z. physiol. Chem. **255**, 104 (1938).

[7] *R. Caputto*, J. Biol. Chem. **189**, 801 (1951). — *A. Kornberg* und *W. E. Pricer* Jr., J. Biol. Chem. **193**, 481 (1951).

[8] *G. Brawerman* und *E. Chargaff*, Biochim. Biophys. Acta **15**, 549 (1954).

[9] Vgl. dazu z. B. *G. Schmidt*, in „The Nucleic Acids", herausgegeben von *E. Chargaff* und *J. N. Davidson*, Bd. I, S. 555. New York. 1955.

wesenheit von ATP wird ein größerer Anteil des Adenosins zu Adenosinmonophosphat phosphoryliert, während ohne ATP die gesamte eingesetzte Menge Adenosin unverändert wieder gefunden wird.

Da die zuletzt beschriebenen Reaktionen und die dafür verantwortlichen Fermente bereits zum größten Teil bekannt sind[9], wurde auf eine eingehendere Untersuchung der Verhältnisse verzichtet.

Zum System H_2O_2, Fe^{2+}-, Fe^{3+}-Ion

(Kurze Mitteilung)

Von

E. Abel*

(Eingelangt am 14. Dezember 1955)

Trotz der reichen Literatur zu dem im Titel genannten System ist die Frage nicht gelöst, wieso es kommt, daß die beiden Wasserstoffperoxyd-Reaktionen der Ferri-Reduktion und der Ferro-Oxydation in gemeinsamer Lösung an der Ferro-Seite zu konkurrieren vermögen, obwohl das Verhältnis der numerischen Beträge der bezüglichen Geschwindigkeitskoeffizienten — $2 \cdot 10^{-5}$ (25° C) — innerhalb weiter Bereiche eine solche Konkurrenz auszuschließen scheint. Eine kürzlich[1] von mir angegebene Möglichkeit der Lösung dieser Frage ging dahin, daß die Ferri-Verbindung, die der Reduktion durch Wasserstoffperoxyd anheimfällt, an der Ferro-Seite im Tempo der schnellen Ferro-Oxydation entsteht, an der Ferri-Seite hingegen im Tempo eines sich langsam einstellenden Gleichgewichtes nachgebildet wird.

Eine jüngst erschienene Publikation *J. A. Christiansens*[2] gibt nun vielleicht einen Fingerzeig für eine andere Lösung des Problems: Geht man von der Sachlage aus, wie diese die Ferri-Seite darbietet, so läge an der Ferro-Seite bruttogemäß Ferroion-Katalyse der $Fe^{3+} + H_2O_2$-Reaktion vor. Diese Katalyse müßte, um mit den experimentellen Daten in Einklang zu stehen, so beschaffen sein, daß ihre Abhängigkeit vom Ferriion-Gehalt sich praktisch auf einen Bereich beschränkt, in welchem Ferro- und Ferriionen in Konzentrationen ungefähr gleicher Größenordnung vorliegen, nicht aber Bereiche umfaßt in denen Ferrion in großem Überschuß zugegen ist.

Nun erörtert *J. A. Christiansen* in Diskussion einer Studie von *J. Koefoed*[3] das Gleichgewicht zwischen Ferro-, Ferriion und ihren H_2O_2-Verbindungen:

$$Fe(HO_2)^{2+} + Fe^{2+} \rightleftharpoons Fe(HO_2)^{+} + Fe^{3+}.$$

* 63, Hamilton Terrace, London, N. W. 8.

[1] Mh. Chem. 86, 326 (1955).

[2] Acta Chem. Scand. 9, 272 (1955).

[3] Acta Chem. Scand. 9, 283 (1955).

Wie in einer ausführlicheren Mitteilung gezeigt werden wird, ist obige Voraussetzung unter geeigneten kinetischen Annahmen erfüllbar. Demgemäß käme es an der Ferro-Seite zu Ferroion-Katalyse der Ferriion-Reduktion, sofern *zusätzlich* sich die Reaktionslinie

$$Fe(OH_2)^{+} + Fe^{3+} \rightarrow 2\,Fe^{2+} + HO_2$$

einschaltet, gefolgt von

$$HO_2 + Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+} + H^{+} + O_2;$$

ihr entspräche im Bereiche relativ *niedrigen* Ferriion-Gehaltes zusätzlich der — katalysierende — Term:

$$^{4}\left(\frac{d(O_2)}{dt}\right)_{o;\ kat.} = k_o\,[Fe(HO_2)^{+}]\,[Fe^{3+}] = \bar{k}_o\,\frac{[Fe^{3+}]\,[H_2O_2]}{[H^{+}]}\,[Fe^{2+}].$$

Ich habe versucht, diese Beziehung an Hand des vorliegenden experimentellen Materials zu prüfen, doch reicht dasselbe für diesen Zweck nicht aus.

Hält man an der Ferri-Seite an der jedenfalls weite Bereiche deckenden kinetischen Beziehung

$$\left(\frac{d(O_2)}{dt}\right)_i = k_i\,\frac{[Fe^{3+}]\,[H_2O_2]}{[H^{+}]}$$

zunächst[5] fest, entstammend etwa der Zersetzung

$$^{6}\,Fe(HO_2)^{2+} \rightarrow Fe^{2+} + HO_2,$$

so ergäbe die Ferro-Seite für die Kinetik der daselbst vorliegenden Ferriion-Reduktion bei nicht zu hohem Gehalt an Ferriion die Beziehung[7]:

$$\left(\frac{d(O_2)}{dt}\right)_o = \frac{[Fe^{3+}]\,[H_2O_2]}{[H^{+}]}\,\{k_i + \bar{k}_o\,[Fe^{2+}]\}.$$

Die Konkurrenz — an der Ferro-Seite — der beiden Wasserstoffperoxyd-Reaktionen der Ferri-Reduktion und der Ferro-Oxydation hätte somit eine Deutung gefunden.

---

[4] Die Indizes $_o$ und $_i$ beziehen sich auf die Verhältnisse, wie diese der Ferro- bzw. der Ferri-Seite entsprechen.

[5] *J. A. Christiansen* und sein Kreis sind zur Zeit mit eingehender, noch nicht abgeschlossener Diskussion der Vorgänge an der Ferri-Seite befaßt, in welche Diskussion vorerst nicht eingegriffen sei. — Systematische Experimentaluntersuchungen über Ferriion-Katalyse von Wasserstoffperoxyd innerhalb eines weiten, bis zu großer Verdünnung von H_2O_2 sich erstreckenden Konzentrationsbereiches wäre jedenfalls erwünscht, wohl auch Studien über die Assoziationsgleichgewichte von $Fe(HO_2)^{+}$ und $Fe(HO_2)^{2+}$.

[6] Das Ausmaß der H_2O_2-Assoziation sei als so geringfügig vorausgesetzt, daß $[Fe^{3+}]$ mit (Fe^{3+}), $[Fe^{2+}]$ mit (Fe^{2+}) identifiziert werden kann.

[7] Siehe etwa *A. E. Cahill* und *H. Taube*, J. Amer. Chem. Soc. 74, 2312 (1952).

Apparatur zur Entgasung von Flüssigkeiten

(Kurze Mitteilung)

Von

H. Volk, A. Neckel und F. Kohler*

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingelangt am 18. Januar 1956)

Da die Bearbeitung vieler wissenschaftlicher Probleme die Verwendung von größeren Mengen luft- bzw. gasfreien Substanzen erfordert, erscheint es gerechtfertigt, kurz über eine von uns entwickelte Anordnung zu berichten, die eine verhältnismäßig rasche Entgasung auch größerer Flüssigkeitsmengen erlaubt. Das Ergebnis der Entgasung kann nach der von *A. Smits*[1] angegebenen Methode unmittelbar überprüft werden.

Obwohl die Löslichkeiten der in Frage kommenden Gase in Flüssigkeiten sehr klein sind und daher in solchen Fällen eine vollständige Entgasung als leicht durchführbar erscheinen könnte, erfolgt die Gleichgewichtseinstellung jedoch im allgemeinen außerordentlich langsam. Sie hängt im wesentlichen von der Geschwindigkeit der Erneuerung der Grenzflächen zwischen Flüssigkeit und Dampf ab.

In der Literatur findet man folgende Vorschläge zur Entgasung von Flüssigkeiten. *W. Biltz* und Mitarbeiter[2] sowie *M. Höppner* und *A. v. Antropoff*[3] empfehlen, auf Grund der bekannten sichtbaren Entbindung von Luftbläschen beim Auftauen im Hochvakuum, ein so lange wiederholtes abwechselndes Auftauen und Erstarrenlassen im Hochvakuum, bis keine Luftbläschen mehr auftreten. Doch ist schon nach den Erfahrungen von *A. Smits* und Mitarbeitern[1] eine derartige Methode als vollkommen unzureichend anzusehen, was auch wir feststellen mußten. Ein einmaliges kurzes Abpumpen des Dampfes, wie es bei den Messungen des Sättigungsdruckes nach *A. Smith* und *A. W. C. Menzies*[4] erfolgt, schafft nur im Augenblick eine gasfreie Oberfläche und ist wegen der Nachdiffusion der Gase aus dem Flüssigkeitsinneren ebenfalls vollkommen ungenügend. Wirksamer ist das von *K. Drucker* und *E. Moles*[5] und *L. Riccoboni*[6] empfohlene Verfahren, die Flüssigkeit längere Zeit im

* Gegenwärtige Adresse von *F. Kohler*: University of North Carolina, Chapel Hill, U. S. A.

[1] *A. Smits, E. L. Swart, P. Bruin* und *W. M. Mazee*, Z. physik. Chem., Abt. A **155**, 143 (1931).

[2] *W. Biltz, E. Wünnenberg, W. Fischer* und *A. Sapper*, Z. physik. Chem., Abt. A **151**, 9 (1930).

[3] *M. Höppner* und *A. v. Antropoff*, Z. physik. Chem., Abt. A **152**, 95 (1930).

[4] *A. Smith* und *A. W. C. Menzies*, Ann. Physik **33**, 971 (1910).

[5] *K. Drucker* und *E. Moles*, Z. physik. Chem. **75**, 409 (1910).

Vakuum auszukochen und den Dampf mit den in ihm enthaltenen Gasen von Zeit zu Zeit abzupumpen. Wir selbst benützten bisher das von *A. Smits* und Mitarbeitern[1] angegebene Verfahren. Vollständige Entgasung wird hier dadurch erreicht, daß man, nach mehrmaligem Auftauen und Erstarrenlassen unter zeitweiligem Abpumpen der Dämpfe, etwa zwei Drittel der zu entgasenden Flüssigkeit langsam in ein abzuschmelzendes Gefäß überdestilliert; die gelösten Gase sind in den überdestillierten Anteilen enthalten. Diese Methode liefert jedoch nur geringe Mengen (20 bis 60 ml) gasfreier Flüssigkeit. Wesentlich größere Mengen entgaster Flüssigkeit lassen sich nach dem Verfahren von *R. K. Taylor*[7] gewinnen. Der Autor benützt das Prinzip der fraktionierten Destillation zur Trennung der gelösten Gase von der Flüssigkeit. Er erreicht eine ständige Erneuerung der Oberfläche durch Erwärmen eines Seitenrohres, in dem die zu entgasende Flüssigkeit teilweise verdampft. Die Dampfblasen nehmen Flüssigkeit mit und werfen sie gegen die gegenüberliegende Wand, während aus dem Hauptgefäß neue Flüssigkeit in das Seitenrohr nachströmt, so daß ein ständiger Kreislauf erzielt wird. Die Erneuerung der Oberfläche erfolgt jedoch verhältnismäßig langsam, so daß eine vollständige Entgasung längere Zeit in Anspruch nimmt.

Um eine möglichst große Oberfläche zu schaffen und um diese so rasch und wirksam wie möglich zu erneuern, bedienten wir uns des von *W. Swietoslawski* für ebullioskopische Messungen eingeführten Zersprühungsprinzips (vgl. Abb. 1). In einen birnenförmigen Kolben *K* wird durch das anschließend abzuschmelzende Rohr *G* die Flüssigkeit so hoch eingefüllt, daß sie das Siedegefäß etwa bis zur Höhe *H* füllt. Anschließend wird die Apparatur, gegebenenfalls unter gleichzeitigem Kühlen der Flüssigkeit mit einer Kältemischung oder mit flüssiger Luft, über den Vakuumhahn *A* kurz evakuiert und dadurch der größte Teil der in der Dampfphase befindlichen Luft entfernt. Das Siedegefäß wird nun durch eine geeignete Heizvorrichtung zu kräftigem Sieden angeheizt; um das Sieden zu erleichtern, ist am Boden des Kolbens etwas Glasstaub angesintert. Hierbei ergießt sich ein ständiger Strom von Dampf und Flüssigkeit durch *L* gegen das Rohr *F*, das einen spiralförmig angeschmolzenen Glasstab trägt. Die auf diese Weise erzielte sehr feine Zerteilung der Flüssigkeit und die ständige Erneuerung der Oberfläche bewirkt eine wesentlich raschere Gleichgewichtseinstellung. Während die Flüssigkeit wieder in das Siedegefäß zurückfließt, gelangen die Dämpfe und die in ihnen angereicherten Gase in die Kolonne *D*, wo sie einer fraktionierten Destillation unterworfen werden. Der aus der Kolonne austretende Dampf wird in dem besonders gut wirksamen Muschelkühler *C* kondensiert, während sich die zu entfernenden Gase in der

[6] *L. Riccoboni*, Gazz. chim. ital. **71**, 139 (1941).

[7] *R. K. Taylor*, J. Amer. Chem. Soc. **52**, 3577 (1930).

Kugel *B* anreichern und von dort von Zeit zu Zeit durch kurzes Öffnen des Hahnes *A* in das Vakuum abgezogen werden. Die entgaste Flüssigkeit kann bei geöffneten Stockventilen *M* durch Destillation aus der Apparatur entnommen werden. Das Stoßen der Flüssigkeit kann durch *dauerndes* kräftiges Sieden verhindert werden. Nach unseren Erfahrungen tritt ein Siedeverzug nur dann auf, wenn das Sieden der schon weitgehend entgasten Flüssigkeit vorübergehend unterbrochen wurde, was infolgedessen unbedingt zu vermeiden ist. Den Erfolg der Entgasung überprüften wir nach der von *A. Smits*[1] vorgeschlagenen Methode[8]. Die Messung des Inertgasdruckes mittels eines *McLeod*-Manometers[9] ergab einen Luftgehalt von weniger als 10^{-4} Torr. Wir halten jedoch diese Methode wegen der Löslichkeit der Inertgase in dem Kondensat für weniger zuverlässig.

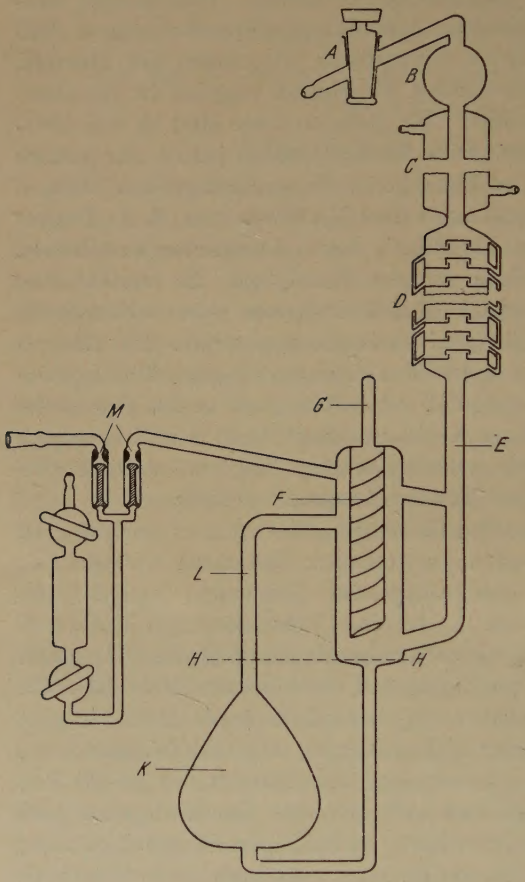


Abb. 1.

Nach beendeter Entgasung kann die Kolonne bei *E* abgeschmolzen und der untere Teil der Apparatur als Vorratsgefäß verwendet werden. Mit der beschriebenen Anordnung lassen sich beispielsweise innerhalb von 10 Stdn. 250 bis 300 ml Hexan so weit entgasen, daß darin nach *Smits* kein Luftgehalt mehr nachgewiesen werden kann.

[8] Vgl. auch *H. Tschamler* und *F. Kohler*, Mh. Chem. **81**, 463 (1950).
[9] *F. Klages* und *K. Möhler*, Angew. Chem. **58**, 60 (1945).

Herausgeber: Akademie der Wissenschaften, Wien I, Dr.-Ignaz-Seipel-Platz 2, und Verein Österr. Chemiker, Wien I, Eschenbachgasse 9. — Verlag: Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5. — Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. F. Galinovsky, Wien IX, Währingerstraße 38. Druck: Manzsche Buchdruckerei, Wien IX, Lustkandlgasse 52

Fortsetzung von der II. Umschlagseite

Seite

Jayme, G. und **G. Hunger.** Verhornungserscheinungen an Cellulosefaserstrukturen in elektronenoptischer Sicht 8
Kohler, F. und **A. Neckel.** Zur Thermodynamik binärer Mischungen von Komponenten annähernd gleichen Molvolumens. III. 199
Neckel, A. und **F. Kohler.** Zur Thermodynamik binärer Mischungen von Komponenten annähernd gleichen Molvolumens. II. 176
Volk, H., A. Neckel und **F. Kohler.** Apparatur zur Entgasung von Flüssigkeiten. (Kurze Mitt.) 246

Organische Chemie und Biochemie.

Billek, G. Die Synthese des DL-Codamins, DL-Pseudocodamins und verwandter 1-Benzyl-isochinoline 106
Bretschneider, H. und **W. Klötzer.** Neue Reaktionen am Sulfanilamid und neue N_1-substituierte Sulfanilamide. I. Mitt. 47
Bretschneider, H. und **W. Klötzer.** Neue Reaktionen am Sulfanilamid und neue N_1-substituierte Sulfanilamide. II. Mitt. 120
Freudenberg, K. und **O. Ahlhaus.** Dimerer Zimtalkohol 1
Gabriel, O. und **O. Hoffmann-Ostenhof.** Über die Umwandlungen von Nucleosiden in Hefeextrakten. (Kurze Mitt.) 242
Gabriel, O., A. Klima † und **O. Hoffmann-Ostenhof.** Über eine einfache Herstellung von P^{32}-markiertem Adenosintriphosphat. (Kurze Mitt.) 239
Galinovsky, F., F. Sparatore und **H. Langer.** Eine neue Synthese des Tetrahydro-desoxy-cytisins. Zur Kenntnis des Bispidins 100
Gorbach, G. und **P. Hochbahn.** Stufenweise Hydrierung von Carotin. (Kurze Mitt.) 231
Junek, H. und **E. Ziegler.** Zur Chemie des 4-Hydroxy-cumarins. IV. Mitt. 218
Keck, K. und **O. Hoffmann-Ostenhof.** Inhaltsstoffe des Knoblauchs und ihre Wirkungen. III. (Kurze Mitt.) 240
Kleinert, T. N., V. Moessmer und **W. Wincor.** Über einige Fraktionierungen laugenlöslicher Anteile von Kunstfaser-Zellstoffen 82
Klötzer, W. Versuche zur Herstellung neuer, durch eine quartäre Ammoniumgruppe substituierter Heterocyclen 131
Klötzer, W. und **H. Bretschneider.** Neue Reaktionen am Sulfanilamid und neue N_1-substituierte Sulfanilamide. III. Mitt. 136
Kratzl, K., G. Billek, A. Graf und **W. Schweers.** Über die Synthese von mit ^{14}C markierten Vorstufen und Abbauprodukten des Lignins 60
Kuffner, F. und **N. Faderl.** Die Konstitution des Nicotellins 71
Perschke, H., E. Broda, O. Hoffmann-Ostenhof, L. Stockinger, H. Enzl und **G. Kellner.** Anwesenheit bestimmter Enzymsysteme in Gewebekulturen. (Kurze Mitt.) 235
Polansky, O., E. Schinzel und **F. Wessely.** Über die Einwirkung metallorganischer Verbindungen auf Chinole. VII. 24
Schauenstein, E. und **J. H. Biheller.** Über die Reaktion ungesättigter Verbindungen mit dem Wasser. 2. Mitt. 158
Schauenstein, E., O. Gold und **B. Pibus.** Über die Reaktion ungesättigter Verbindungen mit dem Wasser. 1. Mitt. 144
Schremmer, Fr., O. Hromatka, E. Deutsch und **C. Csoklich.** Beiträge zur Gewinnung von Hirudin, der Wirksubstanz des medizinischen Blutegels. (Hirudo medicinalis L.) 87
Schwabe, K. Zur katalytischen Oxydation von Sulfitablaugen 223
Seyhan, M. Über einen koordinativ ungesättigten Formazylkomplex der Acridin-Reihe. (Kurze Mitt.) 234
Ziegler, E. und **H. Junek.** Zur Chemie des 4-Hydroxy-cumarins. III. Mitt. 212

FILED IN STACKS

Apparate aller Art
für die Chemische Industrie

Säurefest emaillierte Autoklaven
Destillierеinrichtungen
Zentrifugen usw.
für die verschiedensten Zwecke
und Anforderungen

Exportiert von:

NIKEX UNGARISCHES AUSSENHANDELSUNTERNEHMEN FÜR DIE ERZEUGNISSE DER SCHWERINDUSTRIE
BUDAPEST V, DOROTTYA-U. 6

Vertreten in Österreich durch: FIRMA WITTAM, Wien IX; Rooseveltplatz 10, Telephon A 14 5 82

Printed in Austria